



Escuela de Doctorado de Navarra
Nafarroako Doktoretza Eskola

Universidad Pública de Navarra
Departamento de Ciencias de la Salud

EFFECTO DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS
ANTIDIABÉTICOS ORALES EN LA INCIDENCIA
DE NEUMONÍAS ADQUIRIDAS EN LA
COMUNIDAD EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2

TESIS DOCTORAL

ANTONIO LÓPEZ ANDRÉS

Pamplona, Mayo 2017

A Laura

A Manuel

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido posible gracias al trabajo y dirección de Juan Erviti.

Quiero agradecer a todos los profesionales de la Subdirección de Farmacia y especialmente a Luis Carlos Saiz y Javier Garjón por su dedicación y colaboración en este trabajo, así como sus consejos, opiniones y experiencia.

Mi especial agradecimiento a Javier Gorricho, grandísimo profesional con el que compartí despacho muchos años y que ha aportado su experiencia y conocimiento en la elaboración del trabajo.

Mi gratitud con todas las personas que trabajan en BIFAP sin las cuales este trabajo no hubiera sido posible.

A mi familia que ha tenido que soportar horas de mi ausencia y cierto desorden en casa. Todo lo que hago es en gran parte por ellos.

ÍNDICE

	Pag.
• Resumen	7
• Abstract	10
• Abreviaturas	13
• Introducción	15
• Justificación	36
• Objetivos	39
• Material y Métodos	41
• Resultados	69
• Discusión	82
• Limitaciones	92
• Conclusiones	95
• Bibliografía	98
• Anexo I. Publicaciones	109
• Anexo II. Autorización del CEIC	121
• Anexo III. Financiación	126
• Anexo IV. Tabla de variables del caso-control	128

RESUMEN

Objetivo:

El primer objetivo del estudio fue validar los registros de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) de la Base de datos de investigación farmacoepidemiológica en Atención primaria (BIFAP) y así poder establecer la asociación entre el uso de los diferentes tipos de antidiabéticos orales en monoterapia y en asociación cuando se comparan con el tratamiento estándar que es metformina y metformina con sulfonilureas, respectivamente en pacientes con diabetes tipo 2.

Métodos:

Se diseñó un estudio caso-control anidado en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y que tomaban antidiabéticos orales entre 2002 y 2013, tomado de una base de datos para investigación de médicos de familia españoles. Los casos se definieron como pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 de más de 18 años y con un diagnóstico validado de NAC entre 2002 y 2013. Se seleccionaron 10 controles sin NAC por cada caso según edad, sexo y año calendario.

Se calcularon los Odds Ratio (OR) de NAC comparando los pacientes tratados con:

- Metformina frente a otros antidiabéticos orales en monoterapia y no tratamiento antidiabético.
- Metformina + sulfonilureas frente a otras combinaciones de antidiabéticos orales.

La OR de NAC también se midió en función de la duración del tratamiento.

Resultados:

De una cohorte de 76.009 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se identificaron 1.803 casos de NAC. No se encontraron diferencias en la incidencia de NAC cuando se comparaban los diferentes antidiabéticos orales en monoterapia frente a metformina. Comparado con los usuarios actuales de metformina + sulfonilureas, la combinación de metformina + Tiazolidinedionas (TZD) se asoció con un incremento en el riesgo de NAC. (OR ajustado = 2,48 IC 95% 1,40-4,38). El uso de cualquier combinación de TZD se asoció con un mayor riesgo de NAC (OR ajustado = 2,00 IC 95% 1,22-3,28). El uso de inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 no se asoció con un mayor incremento de NAC.

Conclusiones:

No se observaron diferencias en la incidencia de NAC entre el uso de antidiabéticos orales en monoterapia frente a metformina. El uso de TZD en asociación se asoció con un incremento de riesgo de NAC cuando se comparaba con el uso de metformina + sulfonilureas.

ABSTRACT

Aim

We aimed to validate the recording of CAP in the Spanish Database for Pharmacoepidemiological Research in Primary Care (BIFAP) for future evaluation of OAD-CAP association to evaluate the association between use of different oral antidiabetic agents (OAD) and the risk of community-acquired pneumonia (CAP) in patients with type-2 diabetes (T2DM).

Methods

Case-control study nested in a cohort of patients with T2DM and use of OAD between 2002-2013, based in a Spanish general practice research database. Cases were people diagnosed of T2DM, aged >18 years and with a validated diagnosis of CAP between 2002-2013. Ten controls were matched on age, sex and calendar year.

Odds ratio (OR) of CAP was estimated comparing patients treated with: (1) Metformin versus other monotherapies or no antidiabetic treatment; (2) Metformin+sulfonylureas versus other antidiabetic combinations. OR of CAP was also assessed according to antidiabetic treatment duration.

Results

From a cohort of 76,009 T2DM patients we identified 1,803 cases of CAP. No difference in the incidence of CAP was observed when comparing any OAD in monotherapy with metformin. Compared with current use of metformin+sulfonylurea, thiazolidinediones+metformin was associated with an increased risk of CAP (adjusted OR=2.48,

95%CI 1.40–4.38). The use of any combination with thiazolidinediones was also associated with higher risk of CAP (adjusted OR=2.00, 95%CI 1.22-3.28). Current use of DPP-4 inhibitors was not associated with an increased risk of CAP.

Conclusions

No differences in the incidence of CAP were observed between the use of OAD in monotherapy versus metformin. Thiazolidinedione use in combination was associated with an increase in the risk of CAP when compared to metformin+sulfonylureas. The use of DPP-4 inhibitors was not associated with an increased risk of CAP.

ABREVIATURAS

AEMyPS = Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

ACV = accidente cerebro vascular

ADO = antidiabéticos orales

ATC código = Sistema de clasificación Anatómica Terapéutica y Química.

ATP = adenosin trifosfato

BIFAP = Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica de Atención primaria

CIAP = Clasificación Internacional de la Atención Primaria

CEIC = Comité Ético de Investigación Clínica

CMBD = conjunto mínimo básico de datos

DDD = Dosis diarias definidas

DE = Desviación Estándar

DGP = Datos generales del paciente

DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2

DX = Diagnóstico

ECV = enfermedad cardiovascular

EPOC = Enfermedad Pulmonar Obstructivo Crónica

GIP = polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa

GLP-1 = péptido relacionado al glucagón tipo 1

GLUT-1 = transportador de glucosa de los eritrocitos

GLUT-4 = transportadores de glucosa de los adipocitos

Hb1A = Hemoglobina glucosilada

HR = Hazard Ratio

IAM = Infarto Agudo de Miocardio

IBP = Inhibidores de la bomba de protones

IC = intervalo de confianza

IDPP-4 = inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4

IMC = índice de masa corporal

c-LDL = Low Density Lipoprotein cholesterol

NAC = Neumonía Adquirida en la Comunidad

n.s. = estadísticamente no significativo

OMS = Organización Mundial de la Salud

OR = Odds Ratio

PPAR γ = Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma

PPAR δ = Peroxisome Proliferator Activated Receptor delta

SIDA = Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SNS = Sistema Nacional de Salud

SNS-O = Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea

SU = Sulfonilureas

TZD = Tiazolidinedionas

UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study

VIH = virus de la inmunodeficiencia humana

VPP = valor predictivo positivo

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES EN ESPAÑA

La diabetes tipo 2 (DM2) se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Sus proporciones son ya epidémicas en la mayor parte del mundo: se estima que actualmente existen 246 millones de personas afectadas en todo el planeta, una cifra que puede llegar a los 380 millones en el año 2025 si se cumplen las últimas predicciones¹.

La hiperglucemia crónica, incluso en ausencia de síntomas, conlleva lesiones en múltiples tejidos, con daños especialmente sensibles en los pequeños vasos de la retina, los riñones y los nervios periféricos. Por ello, la diabetes es una de las principales causas de ceguera, amputaciones y enfermedad renal terminal en las sociedades desarrolladas. Adicionalmente, la diabetes conlleva un importante riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), tanto por sí misma como por su asociación a otros factores de riesgo, como hipertensión arterial y dislipemia¹.

Los costes derivados del tratamiento y prevención de la diabetes se convierten en una de las principales partidas presupuestarias que deben asumir las sanidades públicas. Por ello, conocer la prevalencia de DM2 es de importancia capital tanto para determinar el estado de salud de la población como para la planificación de los recursos destinados a su atención y prevención¹.

Los resultados preliminares del estudio di@bet.es sitúan la prevalencia total de DM2 (diabetes mellitus) en el 12%, un porcentaje ligeramente superior a los estudios realizados

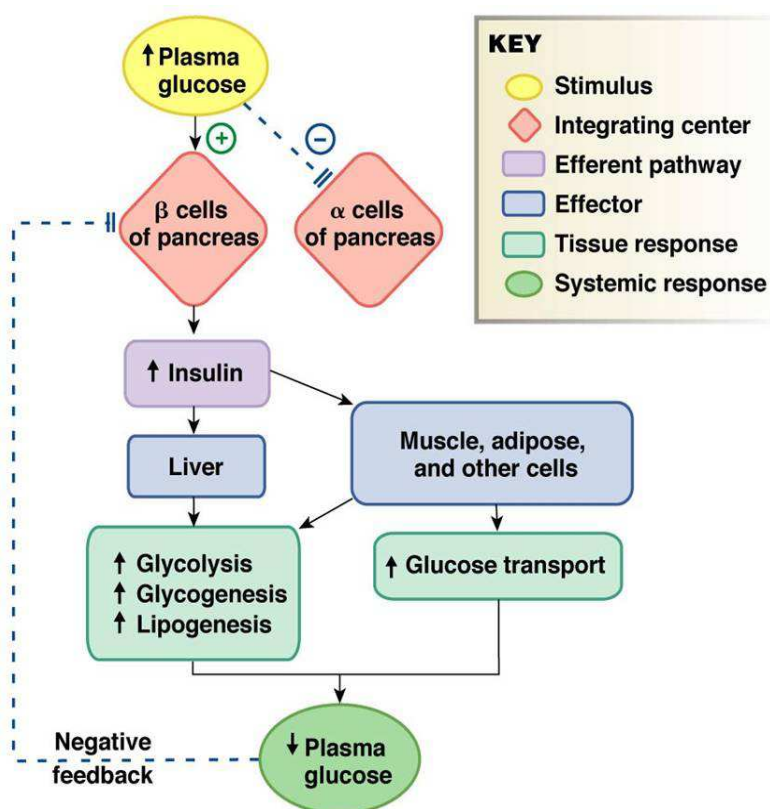
anteriormente en España¹.

Por otra parte, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las enfermedades infecciosas más habituales con una incidencia de 5-11/1000 adultos año y una incidencia de admisión hospitalaria de 1-4/1000 adultos año². En España se observó una incidencia de 2,69/1000 personas año en un estudio de la base de datos BIFAP³ (Base para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria).

Junto con la gripe, la NAC es la octava causa de mortalidad en España en el año 2012⁴. Además, los pacientes con diabetes presentan una mayor incidencia de neumonía, complicaciones asociadas con la misma y mortalidad⁵. Esto se puede explicar, en parte, por un descenso de la respuesta inmune mediada por células T. La disminución de la respuesta de los neutrófilos asociada con la diabetes está documentada, si bien hay controversia al respecto⁶.

Los neutrófilos polimorfonucleares o granulocitos son células con múltiples funciones y constituyen una barrera esencial del organismo. Se ha sugerido que, en pacientes diabéticos, la disfunción de los neutrófilos polimorfonucleares puede tener un papel en la recurrencia y en el aumento de frecuencia de infecciones⁷. Pero por otra parte en otro estudio no se observaron diferencias en los granulocitos en sus aspectos de quimiotaxis, opsonización, fagocitosis, acción oxidativa y actividad destructiva⁸.

Figura 1. Esquema básico de regulación glucídica por la insulina. Tomado de:
http://www.austincc.edu/apreview/EmphasisItems/Glucose_regulation.html⁹



ANTIDIABETICOS ORALES UTILIZADOS EN LA DM2

Desde hace décadas se vienen utilizando diferentes medicamentos para mejorar las variables intermedias de la diabetes como la glucemia y la hemoglobina glucosilada (Hb1A) con la intención de reducir las complicaciones cardiovasculares y el daño en órganos diana como retina y riñón.

BIGUANIDAS (METFORMINA)

Conocidas en Europa desde los años 50, durante años han ido acompañadas de la leyenda negra de la acidosis láctica, por lo que no se extendió su uso¹⁰. Hace unos años la metformina fue aprobada en Estados Unidos por la FDA, y se ha asistido a su "rehabilitación". A raíz de la publicación de los resultados del UKPDS¹¹ en 1998, se constituye como el fármaco de elección en la DM2 asociada a obesidad o no.

Consiguen su efecto antihiper glucemiante a través de acciones extrapancreáticas, sobre todo por disminución de la liberación hepática de glucosa, junto a otras aún no bien conocidas (anorexígena, disminución de absorción intestinal de glucosa, aumento del número de receptores de insulina, potenciación acción de la insulina, etc.) La magnitud del descenso de la glucemia es similar al de las sulfonilureas, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. Además, tienen efectos favorables sobre los lípidos (reducción de triglicéridos, c-LDL y colesterol total) y no producen aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), ni hiperinsulinemia ni hipoglucemia.

Su principal mecanismo de acción es el aumento de la sensibilidad a la insulina en tejido hepático: disminución de la glucogenolisis (liberación hepática de glucosa) y neoglucogénesis (formación de glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos o glicerol). También aumenta la sensibilidad a la insulina en tejido periférico (principalmente en músculo), directa e indirectamente (por disminución del efecto tóxico de la hiperglucemia). La metformina no tiene efecto directo sobre la célula beta¹².

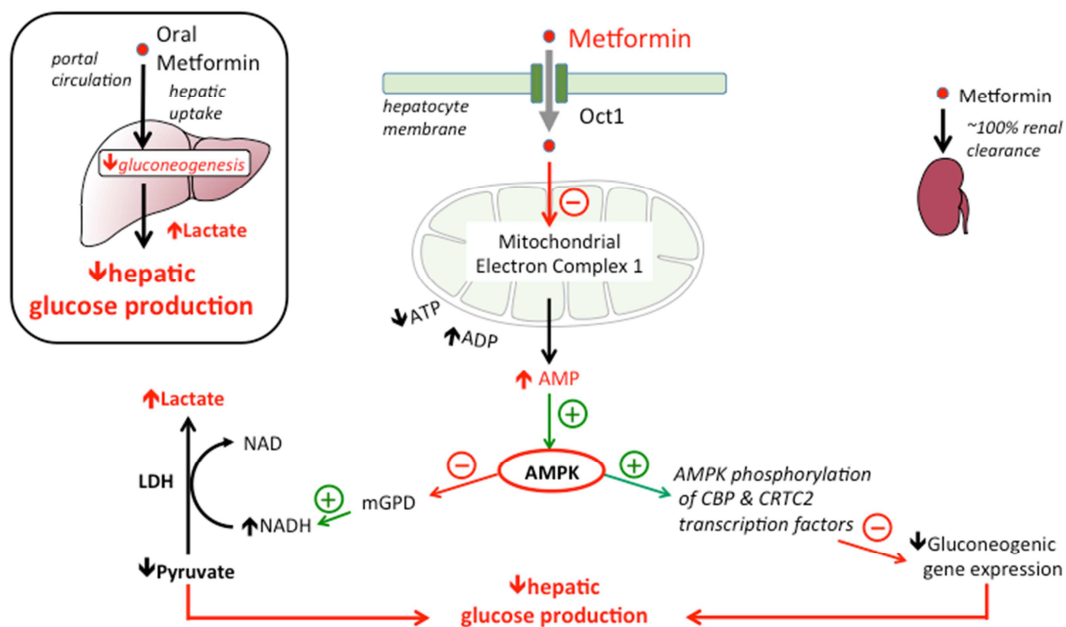


Figura 2. Mecanismo de acción de la metformina. Tomado de: http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/oral_hypoglycemic_drugs¹³

SULFONILUREAS

Las sulfonilureas han sido el pilar de la terapia antidiabética durante muchos años. Su principal mecanismo de acción es el aumento de la secreción de insulina. Inician su acción uniéndose a un receptor específico de sulfonilurea en las células β pancreáticas¹⁴. Esto cierra un canal de trifosfato de adenosina dependiente del potasio, lo que conduce a una disminución de la afluencia de potasio y la despolarización de la membrana de la célula β . Esto da lugar a un aumento del flujo de calcio en la célula β , activando un sistema citoesquelético que provoca la translocación de gránulos secretores a la superficie celular y la extrusión de insulina a través de la exocitosis¹⁵.

La insulina liberada por el páncreas entra en la vena porta y la hiperinsulinemia portal resultante suprime la tasa basal elevada de producción de glucosa hepática. Simonson¹⁶ y Best¹⁷ y sus colegas fueron los primeros en demostrar que la relación entre la disminución del nivel de glucosa en plasma en ayunas y la terapia con sulfonilureas.¹⁸

En España se utilizan: Glibenclamida, glipizida, gliclazida, glimepirida y glisentida.

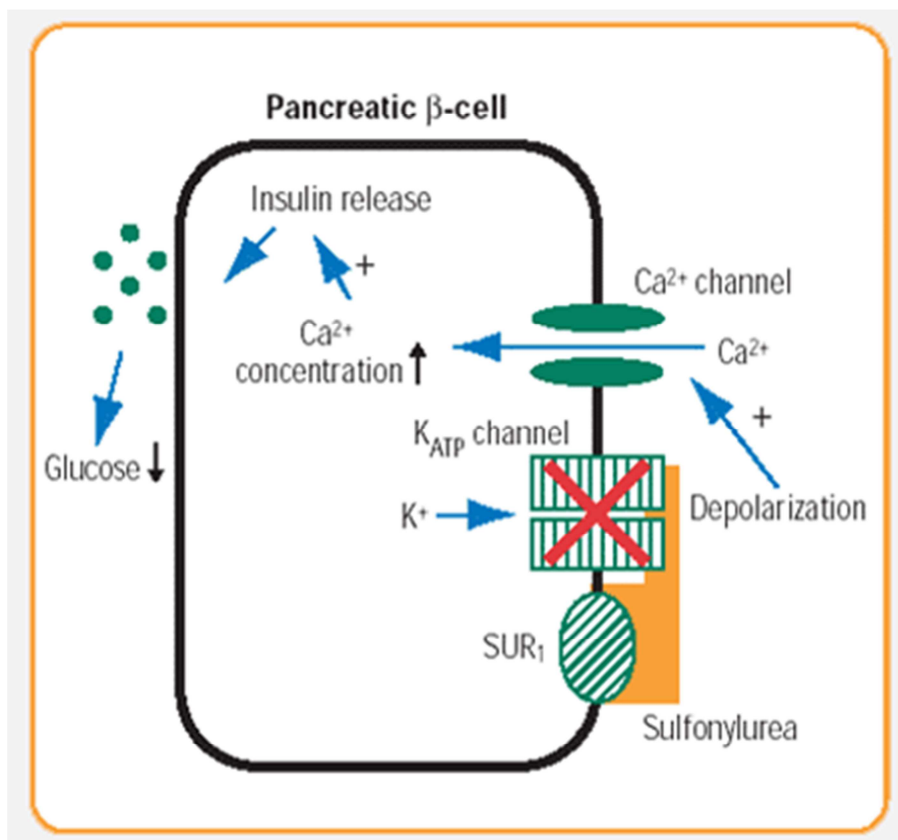


Figura 3. Mecanismo de acción de las sulfonilureas. Tomado de: Kourlas H, Papadopoulos J. *Clinical Correlations* 2007; October 17
<http://www.clinicalcorrelations.org/?p=500>¹⁹

TIAZOLIDINEDIONAS (TZD) O GLITAZONAS

Desde hace ya bastantes años, se han descrito un grupo de receptores nucleares denominados PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*), los cuales se encuentran involucrados en la diferenciación, distribución del ciclo celular y expresión génica en diferentes tejidos. Los PPAR gamma (PPAR γ) se expresan principalmente en adipocitos, músculo e hígado. También están presentes en otros tejidos como mama, colon, próstata y en macrófagos. Se tienen evidencias de la influencia de los PPAR γ en el metabolismo de la glucosa y lípidos; y es a través de estos receptores que las TZD ejercen su efecto pleiotrópico. A nivel pancreático, las glitazonas producen un aumento en la síntesis y en el contenido de insulina en los islotes pancreáticos, estimulan la respuesta secretora (hasta 30 veces la secreción de insulina estimulada por glucosa y 2 veces la secreción de insulina estimulada por arginina), inducen una recuperación del patrón pulsátil de secreción de insulina y reducen el contenido graso en islotes (alrededor del 52% en la concentración de triglicéridos)²⁰.

Se ha postulado que estas acciones pueden contribuir a la preservación funcional de los islotes pancreáticos²¹. En tejidos periféricos, favorecen la utilización de glucosa por medio del aumento en la expresión de GLUT-1 (transportador de glucosa de los eritrocitos) y GLUT-4 (transportadores de glucosa de los adipocitos), e incremento de la oxidación de la glucosa. Por otro lado, tienen la capacidad de inducir apoptosis en células resistentes a la insulina y estimulan la proliferación de adipocitos sensibles a insulina, lo cual conlleva a una migración de depósitos de grasa corporal²². Inhiben la expresión de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, encargada de la conversión de cortisona en cortisol. A nivel hepático,

disminuyen la producción de glucosa (alrededor del 20%) por medio del aumento de la síntesis de glucógeno y reducción de la glucocinasa hepática²³.

La activación del PPAR tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores en el pulmón. Es posible que estos efectos inmunomoduladores y un efecto similar al de los corticoides de las glitazonas pudiera potencialmente inducir susceptibilidad a las infecciones pulmonares, similar a lo que ocurre con los corticoides en los pacientes con EPOC²⁴. En España solo está autorizada la pioglitazona y combinaciones de ésta.

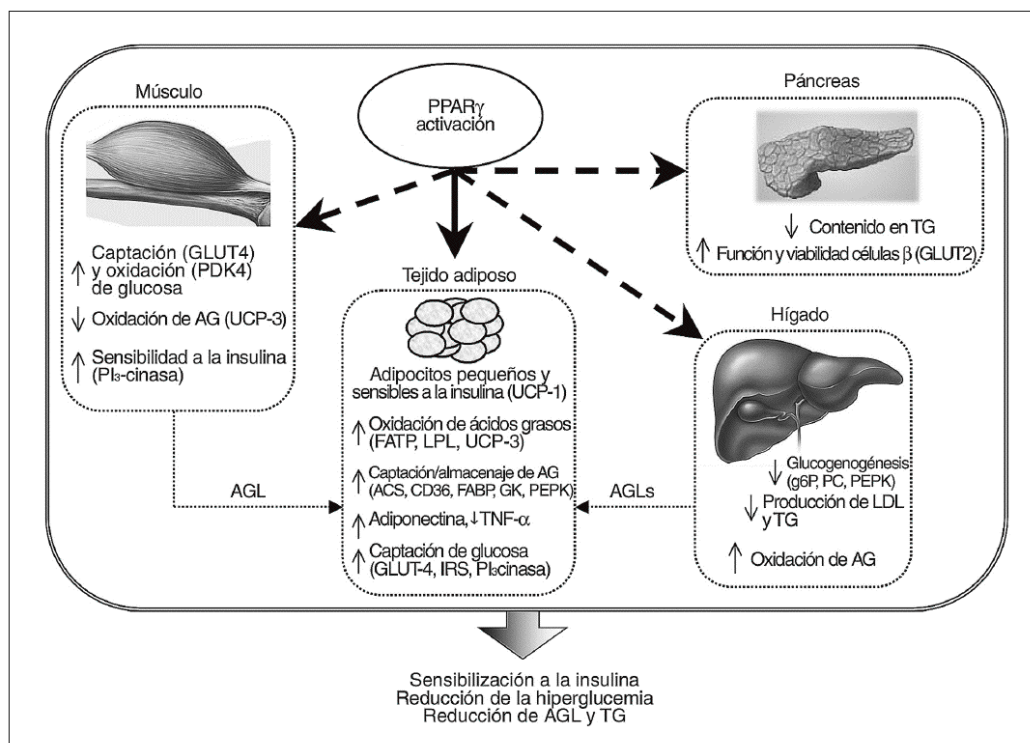


figura 4. Mecanismo de acción de las TZD. Tomado de: Palomer X. Tratamiento de enfermedades metabólicas mediante la modulación del PPAR γ . Clin Invest Arterioscl. 2007;19:191-210²⁵

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA 4 (IDPP-4)

A comienzos del siglo XX se describió la correspondencia entre unas sustancias peptídicas liberadas en el intestino y la secreción pancreática. En 1932 se describió la correspondencia entre estas sustancias y la segregación endocrina del páncreas, utilizándose por primera vez el término "incretina" (acrónimo de *INtestinal seCRETion of INSulin*). Luego, en 1964, se refirió el "efecto incretina" y en 1986 se demostró la alteración de este fenómeno en los pacientes con DM2.²⁶

Las incretinas son hormonas intestinales liberadas al torrente circulatorio en respuesta a la ingestión de nutrientes. Participan en la homeostasia de la glucemia, regulando la secreción de insulina y glucagón de manera dependiente de la glucosa.

Se han identificado las 2 principales incretinas: GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa) y GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1). Estas hormonas son las que provocan el 50 % de la secreción de insulina por el páncreas.^{27,28}

Estos fármacos se unen a la enzima dipeptidilpetidasa 4 (DPP-4) e inhiben de una forma reversible la hidrólisis de las incretinas endógenas, con el consiguiente aumento tanto de GIP como de los niveles de GLP-1 plasmático, así como la potenciación de su acción, lo que produce un aumento de la respuesta insulínica y una disminución de la secreción de glucagón²⁹.

La DPP-4 degrada también otras hormonas peptídicas (neuropéptidos y citocinas) y se expresa en los linfocitos. Por este motivo, los

fármacos que la inhiben pueden producir efectos indeseados relacionados con el sistema inmunitario³⁰.

En España se utilizan sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina y linagliptina. También se utilizan en gran medida las combinaciones respectivas de éstas con metformina.

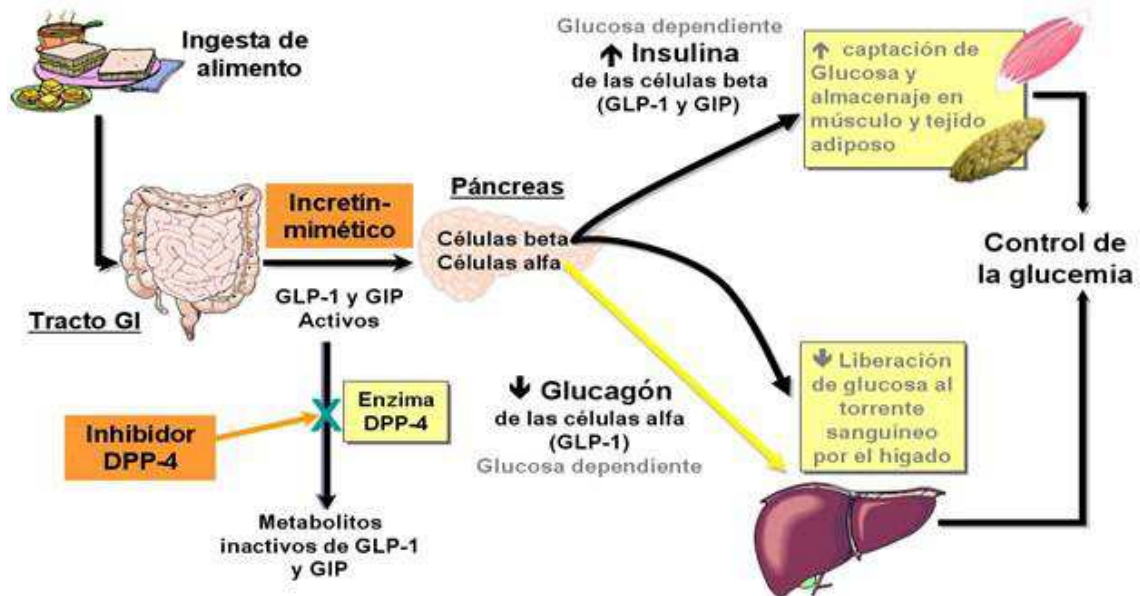


Figura 5. Mecanismo de acción de los IDPP-4. Tomado de: Ezkurra P, Etxeberria A. ¿qué se sabe de los nuevos antidiabéticos en relación a su eficacia y seguridad?. Ponencia Congreso SEFAP 2014³¹

MEGLITINIDAS

Las meglitinidas, repaglinida y nateglinida, son fármacos reductores de la glucosa de acción corta para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 que se utilizan solos o en combinación con metformina. Fueron diseñados para lograr una liberación de insulina más fisiológica y menos riesgo de hipoglucemia. Son estructuralmente diferentes a las sulfonilureas, pero su mecanismo de acción se parece mucho al de las mismas (actúan regulando los canales de potasio dependientes del ATP en las células beta pancreáticas), porque estimulan la liberación de insulina de las células beta pancreáticas a través de un sitio de unión diferente en El "receptor de sulfonilurea"³².

Las meglitinidas pueden usarse como monoterapia, o en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes orales como la metformina, dando como resultado un control glucémico superior que con cualquiera de los agentes utilizados como monoterapia.

En España se utiliza la repaglinida.

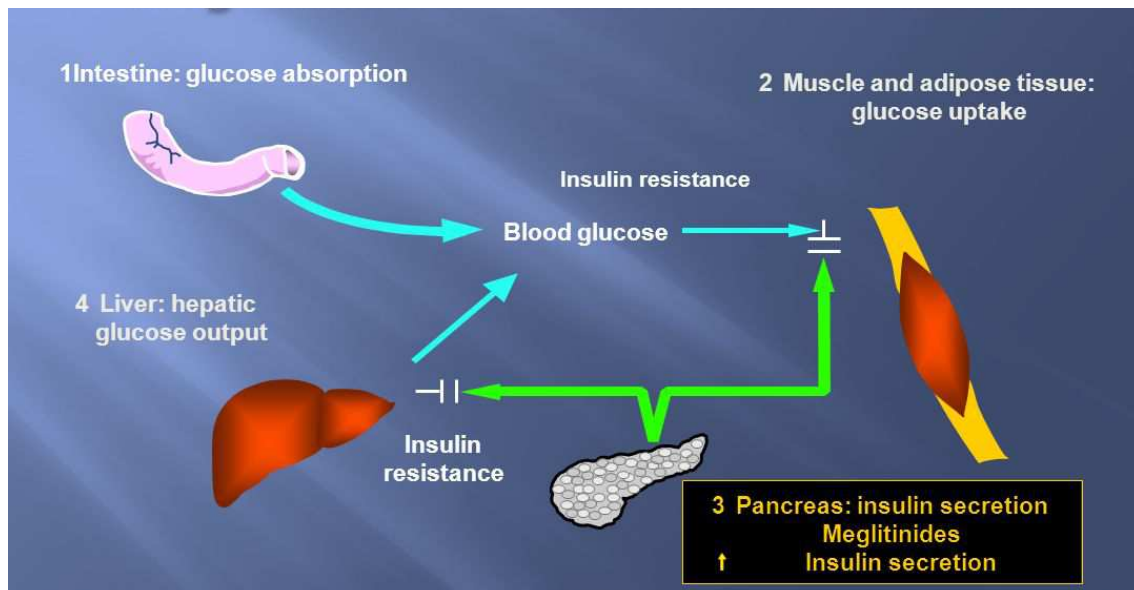


Figura 6. Tomado de: Wolfenbuttel BHR, et al. Effects of a new oral hypoglycaemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:113-16³³

INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA

Las alfa-glucosidasas que se encuentran en el borde del cepillo del intestino delgado son inhibidas competitivamente por los pseudo-carbohidratos acarbose o miglitol. Esta inhibición retrasa la digestión de los carbohidratos complejos en el intestino delgado superior y, posteriormente, retrasa la absorción de glucosa y reducen la hiperglucemia postprandial^{34,35}. La acarbose se absorbe mal y se excreta en las heces, en su mayor parte intacta, pero hasta un 30% experimenta metabolismo predominantemente a través de la fermentación por la microorganismos del colon. En contraste con la acarbose, el miglitol es totalmente absorbido en el intestino y filtrado sin metabolizarse por los riñones³⁶.

En España se utilizan la acarbose y el miglitol.

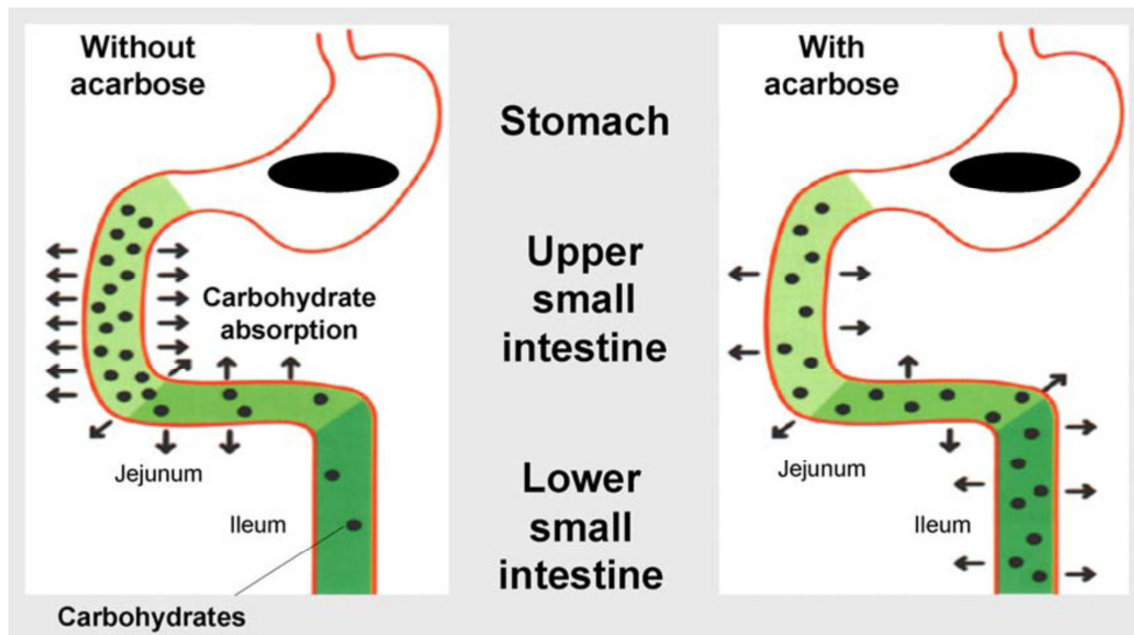


Figura 7. Mecanismo de acción de los inhibidores de la α -glucosidasa. Tomado de: Standl E and Schnell O. Alpha-glucosidase inhibitors 2012 – cardiovascular considerations and trial evaluation. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:163-169³⁷

Los antidiabéticos orales consiguen cierta reducción de la HbA1c, pero los efectos de reducción de morbilidad y mortalidad cardiovascular asociados a la DM2 son dudosos (tabla BIT³⁸).

Los múltiples mecanismos de acción descritos anteriormente hace pensar que, además del efecto hipoglucemiante, tengan otros efectos en el organismo no siempre deseables o beneficiosos .

Tabla BIT. Resumen de los efectos clínicos de los principales grupos de fármacos antidiabéticos

GRUPO FARMACOLÓGICO	ACCIÓN METABÓLICA	EFFECTOS SOBRE MORBIMORTALIDAD	INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS	ALERTAS SEGURIDAD
Biguanidas Metformina	-1,5-2 %	Si. Disminución morbilidad asociada a diabetes en pacientes con sobrepeso u obesidad (UKPDS 34) ³⁹ .	Monoterapia. Doble terapia con cualquier fármaco. Triple terapia con cualquier fármaco. Asociada a insulina.	No hipoglucemia sola. Diarrea. Acidosis láctica (rara). Disminución absorción Vit B12.	No
Sulfonilureas Glibenclárida Gliclazida Glipizida Glipizida Gliquidona Glimepirida	-1,5-2%	Si. Disminución complicaciones microvasculares pero no macrovasculares en pacientes diabéticos. (UKPDS 33) ⁴⁰ .	Monoterapia. Doble terapia (excepto con glinidas). Triple terapia (excepto glinidas). Asociada a insulina.	Hipoglucemia (menos frecuencia con gliclazida y glimepirida).	No
Secretagogos de acción rápida (Glinidas) Repaglinida	-1,5-2 %	No estudios a largo plazo.	Monoterapia. Doble terapia con metformina.	Pocas hipoglucemias (no asociar repaglinida con gemfibrozilo por aumentar el riesgo de hipoglucemias).	No
Inhibidores α-glucosidasa Acarbosa Miglitol	-0,5-1 %	No estudios a largo plazo.	Monoterapia. Doble terapia con Metformina o sulfonilureas. Asociada a insulina.	Solos no hipoglucemia, si en combinada. Flatulencias, diarrea.	No
Glitazonas (precisan visado) Pioglitazona	-1-1,5 %	Estudio PROactive. ³⁸ No diferencias en variable principal.	Monoterapia. Doble terapia con metformina o sulfonilureas o IDPP-4. Triple terapia con metformina y sulfonilureas: metformina e IDPP-4, metformina y agonista GLP-1. Asociada a insulina.	No hipoglucemia. Retención hídrica. Edemas. Hepatotoxicidad. Aumento de riesgo cardiovascular.	Cáncer de vejiga. Insuficiencia cardíaca congestiva.
IDPP-4 Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina Alogliptina	-0,5-1%	Datos insuficientes. Poca experiencia de uso.	Monoterapia. Doble terapia con metformina o sulfonilureas o pioglitazona. Triple terapia con metformina y sulfonilureas o metformina y pioglitazona o metformina y SGLT-2. Asociada a insulina.	Bajo riesgo de hipoglucemias si no se asocian a secretagogos o insulina. Neutras respecto a peso. Procesos respiratorios vías altas. Pancreatitis. Hepatitis (vildagliptina).	Insuficiencia cardíaca (saxagliptina y alogliptina).
Análogos GLP-1 (precisan visado) Exenatida Liraglutida Lixisenatida Dulaglutida Albiglutida	-1-1,5%	Datos insuficientes. Parece que no aumentan el riesgo cardiovascular. Poca experiencia de uso.	Monoterapia (Liraglutida, albiglutida, dulaglutida). Doble terapia: con metformina o sulfonilureas. Triple terapia con metformina y sulfonilureas o metformina y pioglitazona. Asociada a insulina.	Bajo riesgo de hipoglucemias si no se asocian a secretagogos o insulina. Disminución de peso. Náuseas, vómitos y diarrea. Pancreatitis aguda.	Cáncer de tiroides. Cáncer de páncreas.
Inhibidores SGLT-2 Dapagliflozina Canagliflozina Empagliflozina	-0,5-1%	Datos insuficientes. Parece que no aumentan el riesgo cardiovascular. Poca experiencia de uso.	Monoterapia. Doble terapia con metformina o sulfonilureas. Triple terapia con metformina y sulfonilureas o IDPP-4. Asociada a insulina.	Infecciones genitales (candidiasis). Infecciones urinarias. Hipotensión arterial.	Cetoacidosis diabética. Riesgo de fractura ósea (canagliflozina). Amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (canagliflozina) ⁴⁰ .

PATRONES DE UTILIZACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS ORALES EN ESPAÑA

Si analizamos el consumo de medicamentos antidiabéticos orales, observamos el incremento que en los últimos años han tenido estos medicamentos en su globalidad, aunque el comportamiento relativo ha sido muy diferente.

Gráfico 1. Evolución en el consumo de nº de DDD (dosis diarias definidas) de los diferentes antidiabéticos orales en Navarra³⁹

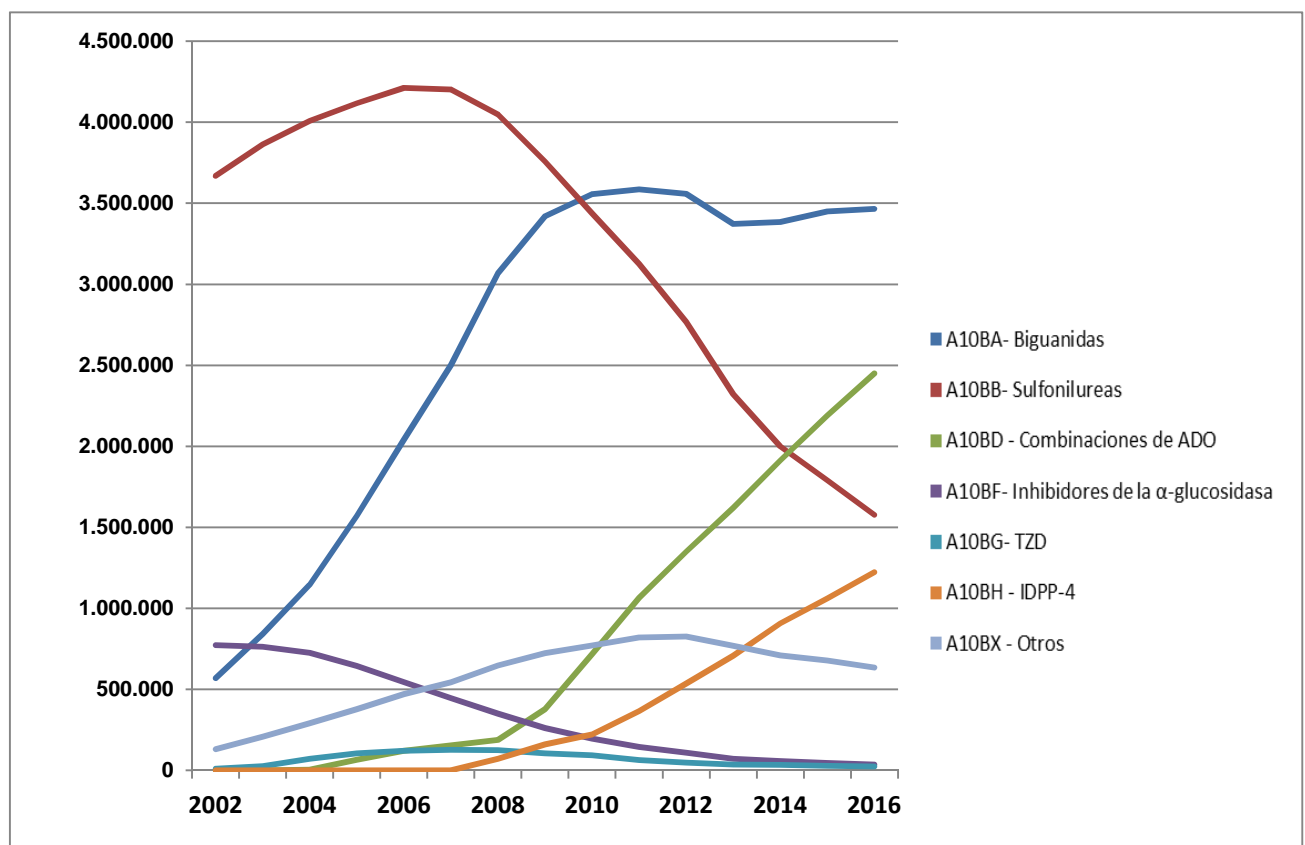
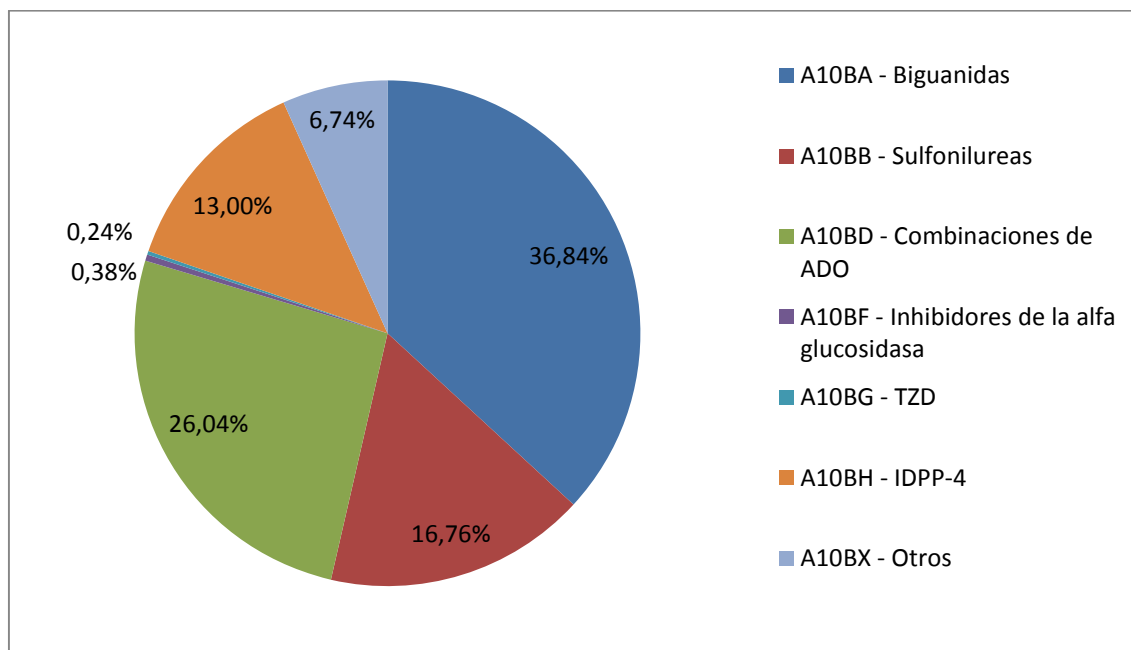


Gráfico 2. Consumo relativo de antidiabéticos orales en Navarra en 2016 en DDD.



A lo largo de estos años el consumo de metformina ha ido aumentando desde comienzos de siglo, estabilizándose en los últimos 6 años. Sin embargo, las sulfonilureas van disminuyendo progresivamente su consumo, a la vez que van siendo sustituidas por los IDPP-4. Las TZD nunca han alcanzado un alto nivel de consumo y su utilización se ha visto muy frenada debido a la retirada en 2010 de rosiglitazona por problemas de seguridad⁴⁰. El uso de inhibidores de la α -glucosidasa y meglitinidas no ha alcanzado nunca grandes consumos.

Gráfico 3. Evolución en gasto de los diferentes antidiabéticos orales en Navarra (euros)

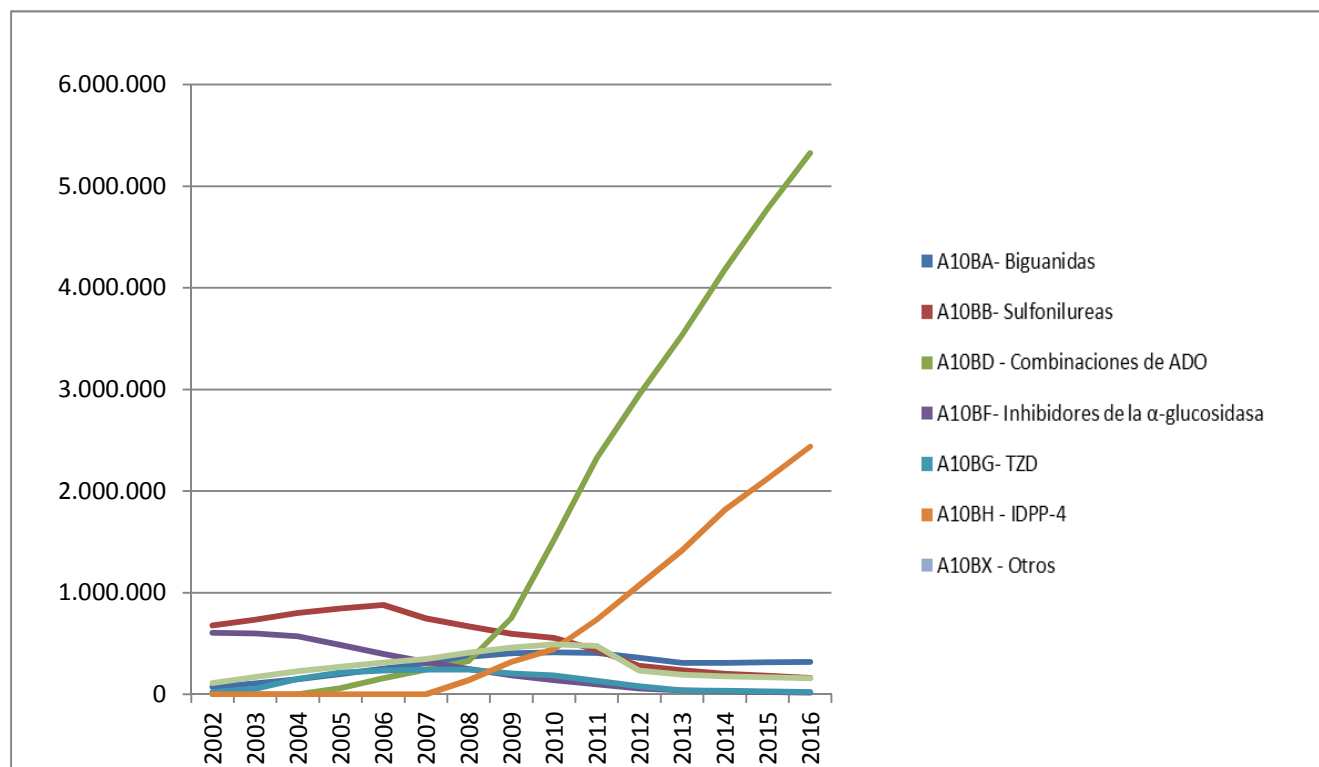


Gráfico 4. Gasto relativo de los diferentes ADO en Navarra en 2016. Euros

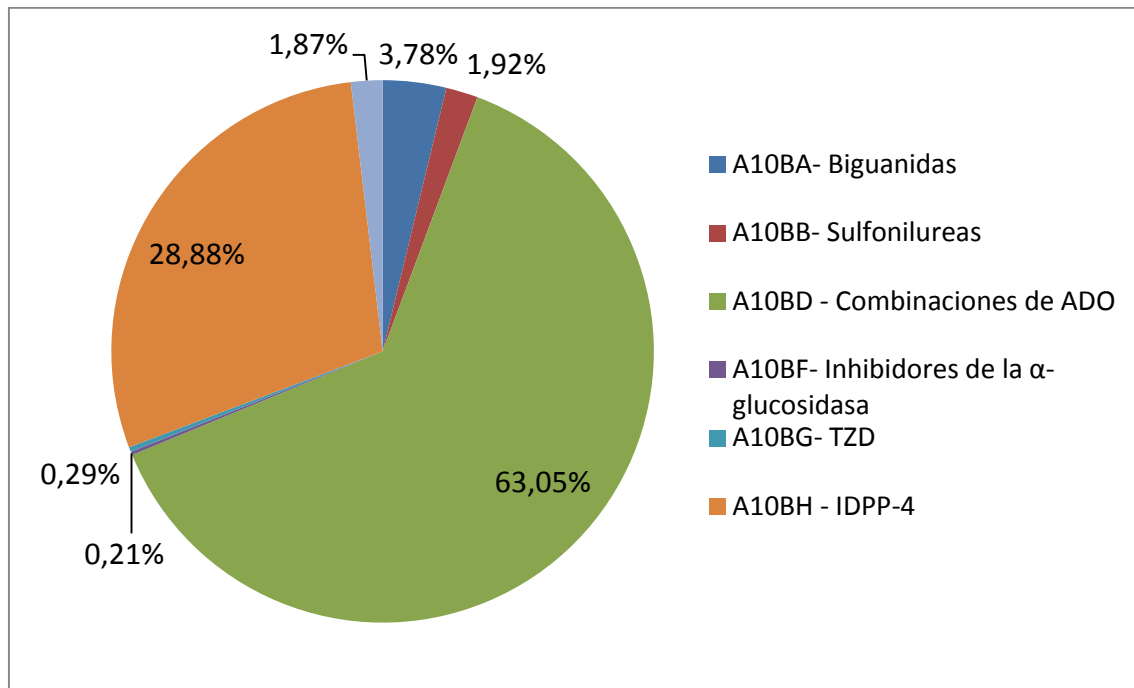
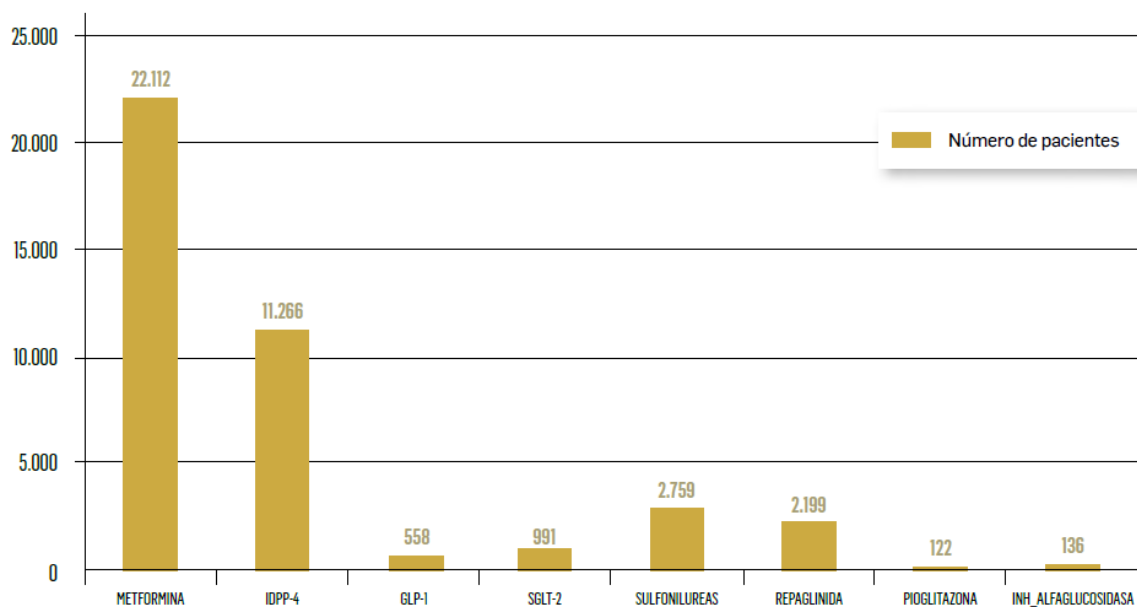


Gráfico 5. Número de pacientes tratados con antidiabéticos en Navarra. Agosto-octubre 2016³⁸



JUSTIFICACIÓN

Como hemos visto, los antidiabéticos orales son medicamentos ampliamente utilizados en la práctica clínica habitual y actúan en diferentes dianas biológicas asociándose algunas de estas con alteraciones en el sistema inmune incluyendo un incremento en la incidencia de infecciones.

Especialmente el uso de TZD se ha asociado con una mayor incidencia de neumonías en un metanálisis de ensayos clínicos⁴¹, [RR=1,40 (IC 95% 1,08-1,82) $p<0,05$; I²=0%]. También, recientemente se ha asociado el uso de sitagliptina con un incremento en el número de infecciones, principalmente infecciones del tracto respiratorio superior en ensayos clínicos de corta duración.⁴² En el caso de vildagliptina se vio también una tendencia hacia una mayor incidencia de infecciones, aunque no se alcanzó la significación estadística.⁴³

A pesar de estas publicaciones, persisten las dudas sobre cuál es el papel real de estos medicamentos en la aparición de neumonías en los pacientes con diabetes tipo 2. Podríamos afirmar que:

- hay indicios de que algunos antidiabéticos orales aumentan la incidencia de neumonías adquiridas en la comunidad
- Estos indicios no son consistentes del todo (especialmente en el caso de los IDPP-4)

Las bases de datos epidemiológicas de tamaño adecuado pueden ser herramientas útiles para evaluar la asociación entre el tratamiento farmacológico y la incidencia de neumonías adquiridas en la comunidad, como se vio en dos estudios casos control en el que se objetivaba un incremento en la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad asociada con el uso de inhibidores de la bomba de protones^{44,45}.

En estas circunstancias se justifica la realización de un estudio observacional de casos y controles asociados a una cohorte para evaluar los efectos de estos fármacos en la incidencia de neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes con diabetes tipo 2.

OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Validar BIFAP como base de datos poblacional de calidad adecuada para el estudio de la incidencia de NAC en la población española.
- Evaluar la posible asociación entre el uso de ADO en pacientes con DM2 y la incidencia de NAC

Objetivo secundario:

- Evaluar el efecto de la duración del tratamiento con ADO en la incidencia de NAC

MATERIAL Y MÉTODOS

BIFAP⁴⁶ es una base longitudinal poblacional, que comenzó en 2001, y que incluye información de las historias clínicas anonimizadas de atención primaria de más de 8 millones de pacientes de 5.800 médicos de atención primaria, es necesario establecer los criterios y el diseño de una estrategia para la detección automática de NAC. Esto supone más de 46,2 millones de personas año de seguimiento. BIFAP contiene información acerca de datos demográficos, diagnósticos médicos, datos clínicos y prescripción de medicamentos⁴⁷. Desde 2002 se han publicado varios estudios con el objetivo de validar la información incluida en BIFAP^{48, 49} y se ha publicado algún trabajo que analizaba la NAC en esta base de datos.

BIFAP contiene datos de edad, sexo, diagnósticos médicos, prescripciones, resultados de laboratorio, factores de riesgo y estilos de vida (tabaco, IMC, uso de alcohol, etc) y referencias a los especialistas. En particular, los archivos de diagnóstico proporcionan datos que incluyen el diagnóstico médico, otros datos del diagnóstico y un campo en el que los médicos de atención primaria pueden escribir comentarios a texto libre. Cada diagnóstico, además, puede tener comentarios asociados. Los diagnósticos se basan en la codificación CIAP (Clasificación Internacional de atención primaria). Esta clasificación contiene la clasificación de los problemas de salud más comunes en atención primaria (unos 700 códigos).

Antes de utilizarse cualquier base de datos es necesario verificar la validez e integridad de los registros que aparecen en la misma.

En relación con la neumonía, los casos confirmados deben distinguirse adecuadamente de los casos sospechosos mediante una validación.

Una vez que los episodios registrados en una base de datos electrónica se han detectado automáticamente, el episodio y la fecha se verifican revisando los datos en el historial médico del paciente y / o contactando al médico que ingresó los datos⁵⁰.

La validación de casos potenciales de neumonía detectados automáticamente se basó en una revisión manual de los registros médicos de hasta tres meses antes y después del episodio de neumonía. Los registros anónimos constaban del diagnóstico CIAP, comentarios, resultados de pruebas de laboratorio (datos radiológicos y / o microbiológicos) y otros datos referenciados. Con el fin de establecer los criterios de "caso NAC probable", "caso NAC posible" o "no caso", se realizó previamente una revisión manual de una muestra aleatoria. A continuación, ocho investigadores realizaron un examen manual de todos los casos potenciales detectados automáticamente.

Paralelamente, se diseñó un estudio caso-control anidado en una cohorte al ser el diseño más eficiente para poder evaluar su eficacia en las condiciones de práctica clínica habitual.

Un estudio caso-control anidado en una cohorte completamente enumerada permite la detección de todos los casos que ocurren en la cohorte y el muestreo aleatorio de los controles, sin riesgo de sesgo

de selección. Este es un enfoque mucho más eficiente que el análisis de toda la cohorte⁵¹.

Los pasos seguidos fueron:

- Definición de la cohorte, la población que se va a seguir
- Detección de los casos: sujetos con NAC y validación de los casos. En esta validación los investigadores desconocían si los posibles casos habían sido expuestos a antidiabéticos orales o no. La validación fue mediante doble comprobación y, en todos los casos, un epidemiólogo de la AEMPS del equipo de BIFAP participó en la validación.
- Selección de 10 controles sin NAC en la fecha índice. Se emparejaron por la misma edad, sexo y año calendario de incorporación en la base de datos BIFAP.
- Extracción de los factores de confusión de los casos y controles y evaluación del factor de exposición.

1.- DEFINICIÓN DE LA COHORTE O POBLACIÓN DE ESTUDIO

1.1 Criterios de inclusión

La población sobre la que se realiza el estudio son sujetos de más de 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 o no, que cumplieran los siguientes criterios:

a) Edad: >18 años.

- b) Periodo de estudio: 01/01/2002 – 31/12/2013.
- c) Los pacientes deberían haber empezado un tratamiento oral en este periodo con metformina, sulfonilureas, TZD, inhibidores de la alfa-glucosidasa, meglitinidas o IDPP-4 o sus respectivas combinaciones. La entrada en la cohorte se definió por la fecha del primer antidiabético oral prescrito.
- d) Se requería un seguimiento mínimo de 1 año.

1.2 Criterios de exclusión

- a) Pacientes con prescripción de antidiabético oral antes de enero de 2002.
- b) Pacientes con cualquier antecedente de cáncer antes de la fecha de comienzo (excepto cáncer de piel distinto a melanoma) ya que podrían haber recibido tratamiento no recogido en la base BIFAP.

2.- IDENTIFICACIÓN DE CASOS DE NEUMONÍA:

2.1. Criterios para la identificación de los casos de neumonía

Debido a las características de las historias clínicas de primaria, orientadas a una mayor versatilidad y a la ausencia de unos criterios estrictos de codificación de las patologías, las NAC podrían aparecer en diferentes campos. Lo más frecuente es encontrarlas codificadas como un episodio CIAP (Clasificación Internacional de Atención Primaria)⁵² de neumonía, pero también se podían localizar dentro de otros campos, como un comentario, condicionante, antecedente, etc.

La identificación de los casos potenciales de neumonía en la cohorte se ha llevado a cabo jerárquicamente en 2 etapas:

- a) Identificación del primer episodio con un diagnóstico de neumonía, ya sea como código CIAP de neumonía en el diccionario BIFAP (ver tabla a continuación) o como texto de “Neumonía” en el literal del diagnóstico modificado por el médico y vinculado a un CIAP que no es el correspondiente a neumonía (R81), por ejemplo K75 “IAM y Neumonía”.

Códigos CIAP del diccionario BIFAP que identifican Neumonía

CIAP BIFAP	DESCRIPCIÓN CIAP BIFAP	Campo de búsqueda
R81.1	FIEBRE Q, NEUMONIA	DI, CN, NT*
R81.2	INFLUENZA, GRIPE (DEMOS.) CON NEUMONIA	DI, CN, NT
R81.5	NEUMONIA ATIPICA NC	DI, CN, NT
R81.6	NEUMONIA BACTERIANA (DEMOST./PROB.)	DI, CN, NT
R81.7	NEUMONIA COXIELLA BURNETTI (FIEBRE Q)	DI, CN, NT
R81.8	NEUMONIA INFECCIOSA (ORIGEN NO SOSPECHADO) NC	DI, CN, NT
R81.9	NEUMONIA VIRAL (DEMOST./PROB.)	DI, CN, NT
R81.10	BRONCONEUMONIA	DI, CN, NT
R81.11	NEUMONIA	DI, CN, NT
R81.12	NEUMONIA NEUMOCOCICA	DI, CN, NT
R81.13	NEUMONIA VIRICA	DI, CN, NT

**DI= Diagnóstico; CN: Condicionantes; NT=Antecedentes*

- b) En caso de no identificar ningún episodio en la fase previa, se buscan textos de neumonía ("Neumonía") en el campo de texto libre "Comentarios" y se selecciona el primero de ellos. Así, si un caso se identifica por un texto en "comentarios" es porque no existe ningún diagnóstico de neumonía en la historia del paciente, ya sea como diagnóstico codificado o como texto de neumonía en el literal.

Esta estrategia jerarquizada en 2 fases hace que un paciente con un código de neumonía identificado en la primera etapa pueda tener un texto de neumonía en comentarios previos a dicho episodio. Los pacientes con este patrón y sus correspondientes fechas se identificaron igualmente para este estudio para facilitar su revisión.

2.2 Tipos de casos potenciales según la forma de identificarlos

La identificación del tipo de caso (registro) se incluye en la variable "Neum_tipo registro" y aparecen 3 tipos de caso:

- a) Casos identificados por CIAP-BIFAP. Este CIAP-BIFAP puede localizarse en el diagnóstico (GU-CIAPDI), condicionante (GU-CIAPCN) o antecedente personal (GU-CIAPNT).
- b) Casos identificados por cadenas de textos de neumonía en el literal modificado por el médico, ya sea literal del diagnóstico (GU-DI), condicionante (GU-CN) o antecedente personal (GU-NT).
- c) Casos identificados por un texto de neumonía en los comentarios (GU-CM).

Nº de teóricos casos en función del lugar donde se encontraban los Códigos CIAP del diccionario BIFAP que identifican Neumonía

Neum_tipo registro	n_casos
GU->CIAPDI	1402
GU->CIAPDI+CN	4
GU->CIAPDI+CN+NT	3
GU->CIAPDI+NT	83
GU->CIAPNT	11
GU->DI	242
GU->CN	1
GU->NT	24
GU->CM	835

2.3 Clasificación de los casos:

En el proceso de validación, los casos se clasificaron:

- **No caso:** el paciente no ha sufrido una NAC o presenta algún criterio de exclusión. Se codificó como:

1.- *No neumonía.* Ya sea por tener un diagnóstico alternativo, porque el diagnóstico no es del paciente de interés (p.ej. neumonía de un familiar) o por errores en la entrada de la información.

2.- *Criterio de exclusión:* El paciente presenta algún registro de cáncer previo al episodio de neumonía.

3.-*Evento prevalente*: La NAC es anterior a la fecha de inicio de seguimiento del paciente. Se debía recoger la fecha correcta si se disponía.

4.-*Otras neumonías no comunitarias*: nosocomial (se indica que la infección se dio en el hospital), por aspiración, etc.

5.- *Otras* (se especifica la razón).

- Caso Probable:

- El diagnóstico está basado en un informe de especialista extrahospitalario y/o hospital.
- Se ha realizado una prueba radiológica que confirma el diagnóstico.
- Se especifica la localización de la neumonía (no de los signos) (ejem. Neumonía en lóbulo superior derecho (LSD), lóbulo inferior derecho (LID), etc.)
- Se especifica el microorganismo específico causante de la neumonía.

- Dudoso:

No está claro si el paciente ha sufrido una neumonía o no, o cuando ha sido. Según el motivo se codificó:

1.- *No información*: Diagnóstico de neumonía en ausencia de placa o diagnóstico microbiológico u otra información que permita clasificarlo como caso probable. (Estos eran principalmente diagnósticos basados exclusivamente en la existencia del código de neumonía sin información adicional o

con información irrelevante). Aquí se incluyen también los que el médico pone "posible/probable neumonía".

2.- *Diagnóstico dudoso*: hay una sospecha que pueda ser nosocomial, por aspiración, o se está valorando si es otra infección (como bronquitis) o se plantea un diagnóstico alternativo.

3.- *Fecha dudosa*: si hay información que sugiere que la fecha del episodio no es la del diagnóstico (aunque después del ADO) pero no se puede precisar cuándo fue.

4.- *Otras* (especificar en comentarios o crear otra categoría si procede).

Para poder identificar adecuadamente el caso y clasificarlo con propiedad se recogía información del lugar de diagnóstico (Especialista/Hospital/Urgencias), si había confirmación o no del examen radiológico, si había información o no del diagnóstico de laboratorio y localización del lugar de la neumonía. El formulario que recogía la información se codificó de la siguiente manera:

Lugar del diagnóstico

Especialista/Hospital/Urgencia

(ingreso/urgencias/interconsulta/etc.):

0.- *No información o no especialista*: Registro de que no hubo visita en la atención especializada o no hay información al respecto.

1.- *INFO SI/Confirma DX*: Información disponible sugiere que el paciente fue atendido por el especialista o ingresado en el hospital y se confirma el diagnóstico.

2.- *INFO SI/No resultado o DX dudoso*: Información disponible sugiere que el paciente fue atendido por el especialista pero no hay información o no se confirma el diagnóstico.

3.- *INFO SI/Descarta DX*: La información del especialista descarta que sea una neumonía.

Radiología:

0.- *No información o no Radiología*: Registro de que no se le pide radiología o no hay información al respecto.

1.- *INFO SI/Confirma DX*: Se le han practicado pruebas radiológicas que confirman el diagnóstico.

2.- *RX SI/No resultado o DX dudoso*: Existe registro de que se le han practicado pruebas radiológicas pero no hay información del resultado o el diagnóstico es dudoso.

3.- *INFO SI/Descarta DX*: La información de radiología descarta el diagnóstico de neumonía.

Laboratorio (cultivo, etc.):

0.- *No información o no Laboratorio*: Registro de que no se le pide cultivo o no hay información al respecto.

1.- *INFO SI/Confirma DX*: Se le han practicado un cultivo que confirman el diagnóstico. Incluye si se especifica el microorganismo específico causante.

2.- *INFO SI/No resultado o DX dudoso*: Existe registro de que se le han practicado análisis pero no hay información del resultado o el diagnóstico es dudoso.

3.- *INFO SI/Descarta DX*: La información de los análisis descarta la neumonía.

Localización de la neumonía:

0.-No especifica localización

1.- Especifica localización

Todos los casos potenciales fueron revisados y validados por 2 investigadores diferentes. Las discrepancias se resolvieron por consenso entre los dos revisores. Durante la validación, los investigadores no sabían que fármacos estaban tomando los pacientes.

Los resultados de los pacientes atendidos en los servicios de urgencia hospitalaria y que eran sometidos a radiografía de tórax se informan al médico general aunque las imágenes radiográficas se mantienen en el hospital. Los pacientes diagnosticados de NAC a nivel hospitalario fueron incluidos en nuestro estudio. Con el fin de evitar el falso diagnóstico positivo de la NAC excluimos a los pacientes diagnosticados de NAC en un centro de atención primaria sin

evidencia de radiografía de tórax en el registro clínico, aunque los signos y síntomas fueran compatibles con un diagnóstico de NAC.

3.- VARIABLE DE EXPOSICIÓN

3.1. Definición de la variable de exposición

La variable de exposición fue el uso de antidiabéticos orales antes de la fecha índice, obtenida mediante una búsqueda informatizada en la base de datos. Se consideró cualquiera de los medicamentos antidiabéticos siguientes según la clasificación ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*):

- metformina (A10BA02, A10BD02, A10BD03, A10BD05, A10BD07, A10BD08, A10BD10, A10BD11).
- sulfonilureas (A10BB, A10BD02, A10BD04, A10BD06).
- inhibidores de la alfa-glucosidasa (A10BF).
- TZD (A10BG, A10BD03, A10BD04, A10BD05, A10BD06, A10BD09).
- IDPP-4 (A10BH, A10BD07, A10BD08, A10BD09, A10BD10, A10BD11).
- meglitinidas (A10BX02 y A10BX03).

3.2. Clasificación de la exposición

Los individuos fueron clasificados como “usuarios actuales” frente a “no usuarios actuales” respecto al tratamiento antidiabético oral. “Usuarios actuales” fue considerado cuando la última prescripción

terminó menos de 30 días de la fecha índice, ya que es el número de días de duración de la mayoría de las prescripciones en el sistema de atención primaria en nuestro país.

Los “usuarios actuales” se subdividieron a priori en tres categorías en función de la duración del tratamiento:

- 1-30 días (grupo de referencia)
- 31-180 días
- más de 180 días

4. FACTORES O VARIABLES DE AJUSTE

Debido al carácter observacional del estudio, en el que no se aleatorizan los pacientes, el riesgo de sesgo es muy elevado. Para minimizarlo se realiza el ajuste por las posibles variables de confusión. Al tratarse de una base médica de atención primaria, tiene una importante capacidad para poder realizar el ajuste por un gran número de variables recogidas en la historia clínica. En función de cada patología, se realizó la búsqueda centrándola únicamente en los CIAP o ampliándola también a los textos libres para incrementar la sensibilidad de búsqueda. Los resultados se ajustaron según comorbilidad, medicación concomitante y otras variables.

A continuación se detallan todas las variables utilizadas para el ajuste.

4.1. Comorbilidades (los pacientes se consideraron expuestos cuando existía un código CIAP registrado antes de la fecha índice)

1.- Neumonía anterior:

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
R81.01	FIEBRE Q, NEUMONIA
R81.02	INFLUENZA, GRIPE (DEMOS.) CON NEUMONIA
R81.03	LEGIONARIOS, ENF. DE LOS
R81.04	NEUMONIA ATIPICA NC
R81.05	NEUMONIA BACTERIANA (DEMOST./PROB.)
R81.06	NEUMONIA INFECCIOSA (ORIGEN NO SOSPECHADO) NC
R81.07	NEUMONIA VIRAL (DEMOST./PROB.)
R81.08	BRONCONEUMONIA
R81.09	NEUMONIA
R81.10	NEUMONIA NEUMOCOCICA
R81.11	NEUMONIA VIRICA
R81.13	POSIBLE NEUMONIA

2.- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
R95.01	ENFERMEDAD EPOC NC
R95.02	ENFISEMA
R95.03	REAGUDIZACION EPOC
R95.04	EPOC GRAVE
R95.05	EPOC MODERADA

3.- Asma:

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
R96.01	ASMA
R96.03	BRONQUITIS ASMATICA NC

R96.04	FIEBRE DEL HENO (RINIT. ALERG.) CON ASMA
R96.05	ASMA EXTRINSECA
R96.06	ASMA INTRINSECA
R96.07	ASMA POR EJERCICIO
R96.08	CRISIS ASMÁTICA
R96.09	ASMA PAROXÍSTIC
R96.10	ASMA ALERGICO
R96.11	ASMA DE LACTANTE
R96.12	ASMA EPISÓDICO OCASIONAL
R96.13	ASMA INFANTIL
R96.14	ASMA INTERMITENTE
R96.15	ASMA PERSISTENTE
R96.16	PREVENCIÓN ASMA
R96.17	RINOCONJUNTIVITIS ALERGICA CON ASMA
R96.18	ASMA LEVE
R96.19	ASMA MODERADO
R96.20	ASMA PROBABLE

4.- Alcoholismo:

En este caso, además de los diagnósticos tanto codificados por CIAP como en texto libre en diferentes campos, numerosas historias clínicas tienen campos específicos, denominados DGP (datos generales del paciente), en los que se recoge la cantidad media de alcohol que ingiere el paciente. Para poder ajustar por este parámetro, existe un algoritmo predefinido de BIFAP validado en otros estudios previos. Es una variable categórica "alcoholismo sí/no"

Code	Descriptor
P15.01	ABSTINENCIA SINDRO. DE ALCOHOL
P15.02	ABUSO (DE) ALCOHOL CRÓNICO
P15.03	ADICCIÓN ALCOHOL (CRÓNICA)
P15.04	ADICCIÓN/DEPENDENCIA ALCOHOLICA DEMENCIA
P15.05	ADICCIÓN/DEPENDENCIA ALCOHOLICA PSICOSIS ORGANICA
P15.06	ALCOHOLISMO
P15.07	DELIRIUM TREMENS
P15.08	DIPSOMANIA
P15.09	INCAPACIDAD DEJAR DE BEBER
P15.10	PROBLEMA ALCOHOL CRÓNICO NC
P15.11	CELOTIPIA ALCOHOLICA
P15.12	SÍNDROME AMNÉSICO DEL ALCOHOL

P15.13	BEVEDOR DE RISC D'ENOL
P15.14	BEVEDOR EXCESSIU
P15.15	ALCOHOL
P15.16	PROBLEMA ALCOHOL
P15.17	DESHABITUACION ALCOHOL
P15.18	EXCESO (EXCESIVO) ALCOHOLEMIA
P15.19	CONSEJO TERAPEUTICO ALCOHOLISMO

5.- Insuficiencia cardiaca:

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
K77.01	AGUDO Y SUBAGUDO EDEMA PULMONAR
K77.02	CARDIACO ASMA (INSUFICIENCIA)
K77.03	CONGESTIVA, INSUFICIENCIA CARDIACA
K77.04	CORAZON FALLO DEL
K77.05	DERECHO INSUFICIENCIA CARDIAC.
K77.06	EDEMA PULMONAR (AGUDO)
K77.07	FALLO CARDIACO IZQUIERDO
K77.08	INSUF. CARDIACA BIVENTRICULAR
K77.09	INSUFICIENCIA CARDIACA LEVE
K77.10	EDEMA PULMONAR
K77.11	INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTOLICA

6.- Enfermedad renal:

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
U99.02	ENFERMEDAD RENAL NC
U99.05	FALLO RENAL
U99.09	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA
U99.10	INSUFICIENCIA RENAL CRONICA
U99.16	INSUFICIENCIA RENAL LEVE
U99.17	INSUFICIENCIA RENAL CRONICA ESTADIO 3
U99.18	ENFERMEDAD RENAL CRONICA
U99.19	INSUFICIENCIA RENAL MODERADA
U99.20	INSUFICIENCIA RENAL PRERRENAL

7.- Cirrosis:

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
D97.02	CIRROSIS HEPATICA

D97.17	CIRROSIS HEPATICA ALCOHOLIC
--------	-----------------------------

8.- Enfermedad coronaria:

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
K74.01	ANGINA DE PECHO
K74.02	ANGINOSO, DOLOR
K74.03	ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA SUBAGUDA NC
K74.04	INESTABLE, ANGINA
K74.05	CARDIOPATIA ISQUEMICA (ANGINA)
K74.06	ANGOR ESTABLE
K74.07	ISQUEMIA MIOCARDICA CRONICA (ANGOR)
K74.08	ANGOR DE ESFUERZO
K74.09	ANGOR
K74.10	ANGINA VASOESPASTICA
K74.11	ISQUEMIA CARDIACA CON ANGINA (INC. INFARTO IAM ANTIGUO)
K74.12	ANGOR HEMODINAMICO
K74.13	AMENAZA INFARTO
K74.14	INTERMEDIO, SIND. CORO.
K74.15	SUBAGUDA, ENF. ISQ. CARD.
K74.16	INFARTO INMINENTE
K74.17	SINDROME CORONARIO AGUDO
K75.01	INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
K75.02	INFARTO CARDIACO
K75.03	OCLUSION (ARTERIAL) CORONARIA (INFARTO)
K75.04	RUPTURA CORON. (INFAR.)
K75.05	TAPONAMIENTO CARDIACO (POR ROTURA) (POSTINFARTO)
K75.06	EMBOLISMO (ARTERIAL) CORONARIO (INFARTO)
K75.07	CARDIOPATIA ISQUEMICA (INFARTO)
K75.08	INFARTO AGUDO MIOCARDIO NO Q
K75.09	INFARTO DE MIOCARDIO
K76.01	ANEURISMA CORONARIO NC
K76.02	ATEROESCLEROSIS CORONARIA
K76.03	ENFERMEDAD CARDIACA ARTERIOESCLEROTICA NC
K76.04	ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA (CRONICA) NC
K76.05	INFARTO DE MIOCARDIO, ANTIGUO
K76.06	INFARTO DE MIOCARDIO, CICATRIZADO
K76.07	ISQUEMIA MIOCARDICA (CRONICA)
K76.08	CARDIOPATIA ISQUEMICA NC
K76.09	CARDIOPATIA ISQUEMICA SIN ANGINA
K76.10	ISQUEMIA CARDIACA SIN ANGINA (INC. INFARTO IAM ANTIGUO)
K76.11	TROMBOSIS CORONARIA (ARTERIAS)

9.- Accidente Cerebrovascular:

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
K90.01	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR NC
K90.02	CONVULSIONES POR APOLEJIA
K90.03	EMBOLISMO (ARTERIAL) CEREBRAL (ICTUS)
K90.04	EPIDURAL, HEMORRAGIA
K90.05	HEMORRA., SANGR. NC CEREBRAL/ICTUS
K90.06	HEMORRA., SANGR. NC INTRACRANEAL
K90.07	HEMORRA., SANGR. NC MENINGEA
K90.08	HEMORRA., SANGR. NC SUBARACNOIDEA
K90.09	HEMORRA., SANGR. NC SUBDURAL
K90.10	INFARTO CEREBRAL
K90.11	OCLUSION (ARTERIAL) CEREBRAL (ICTUS)
K90.12	RUPTURA INTRACRANEAL (VASO)
K90.13	RUPTURA VASO SANGUIN., CEREB.
K90.14	TROMBOSIS CEREBRAL (ICTUS)
K90.15	AVC HEMORRAGIC
K90.16	AVC ISQUEMIC
K90.17	AVC TROMBOTIC
K90.18	CEREBRAL, HEMORRAGIA
K90.19	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR/ICTUS/ACV (EXC. AIT)
K90.20	INFARTO CEREBRAL LACUNAR
K90.21	INFARTO CEREBELOSO
K90.22	HEMORRA., SANGR. NC EPIDURAL POR LESION/TRAUMA.
K90.23	HEMORRAGIA INTRACRANIAL TRAUMATICA
K90.24	HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA TRAUMATICA
K90.25	HEMORRA., SANGR. NC SUBARACNOIDEA POR LESION
K90.26	HEMORRAGIA CEREBRAL TRAUMATICA
K90.27	HEMORRA., SANGR. NC SUBDURAL POR LESION/TRAUMAT.
K91.01	ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (INC. SECUELAS ICTUS, ACV)
K91.02	TROMBOSIS CEREBRAL
K91.03	PARALISIS POSTATAQUE CEREBRAL (POSTICTAL)
K91.04	ANEURISMA CEREBRAL (INTACTO)
K91.05	CEREBROVASCULAR ENFERMEDAD
K91.06	EFEECTO TARDIO CEREBROVASCULARES
K91.07	ATEROESCLEROSIS CEREBRAL
K91.08	SECUELA/S DE ICTUS/ACV
K91.09	ANEURISMA CEREBRAL

10.- Demencia o Enfermedad de Alzheimer:

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
P70.01	ALZHEIMER, ENF. DE
P70.02	DEMENCIA. VEASE PSICOSIS
P70.03	DEMENCIA. VEASE PSICOSIS ENF. DE ALZHEIMER
P70.04	PSICOSIS, PSICOTICO ARTERIOESCLEROTICA
P70.05	PSICOSIS, PSICOTICO PRESENIL
P70.06	PSICOSIS, PSICOTICO SENIL
P70.07	SENIL DEMENCIA
P70.08	DEMENCIA VASCULAR
P70.09	DEMENCIA
P70.10	DEMENCIA MIXTA
P70.11	DEMENCIA DEGENERATIVA PRIMARIA

11.- Enfermedad de Parkinson:

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
N87.01	ENFERMEDAD PARKINSON, DE NC

12.- Disfagia:

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
D21.02	DEGLUCION DIFICULTAD PARA LA
D21.03	INCAPACIDAD DEGLUTIR

13.- Sida:

relación de CIAPs:

Code	Descriptor
B90.01	ADQUIRIDA, SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA
B90.02	CRS (COMPL. RELAC. CON EL SIDA)

14.- Retinopatía diabética:

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
F83.01	RETINOPATIA DIABETICA
F83.04	RETINOPATIA DIABETICA NO PROLIFERATIVA

15.- Nefropatía:

Relación de CIAPs:

Code	Descriptor
T90.11	NEFROPATÍA DIABÉTICA
U88.01	GLOMERULONEFRITIS AGUDA
U88.02	GLOMERULONEFRITIS CRONICA
U88.03	NEFRITIS
U88.04	NEFROPATIA
U88.05	NEFROSIS
U88.06	NEFROTICO, SINDROME
U88.07	GLOMERULONEFRITIS (NC)
U88.08	GLOMERULONEFRITIS CON CAMBIOS MINIMOS
U88.09	GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA
U88.10	GLOMERULONEFRITIS POSTESTREPTOCOCIA
U88.11	NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA
U88.12	NEFRITIS LUPICA
U88.13	NEFROPATIA POR REFLUJO
U88.14	NEFROPATIA TOXICA
U88.15	NEFROPATIA POR FARMACOS

16.- neuropatía diabética:

relación de CIAPs:

Code	Descriptor
N94.01	MONONEURITIS MIEMB. INFER. (INESPE.)
N94.02	MONONEURITIS MIEMB. SUPER. (INESPE.)
N94.07	PARALISIS OCULOMOTORA
N94.10	NEURITIS/NEUROPATIA PERIFERICA
N94.11	NEUROPATIA CUBITAL
N94.12	NEUROPATIA PERIFERICA
N94.13	NEURITIS NC
T90.12	NEUROPATÍA DIABÉTICA

17.- Cualquier otra complicación diabética

relación de CIAPs:

Code	Descriptor
F83.01	RETINOPATIA DIABETICA
F83.04	RETINOPATIA DIABETICA NO PROLIFERATIVA
T90.11	NEFROPATÍA DIABÉTICA
T90.12	NEUROPATÍA DIABÉTICA
U88.01	GLOMERULONEFRITIS AGUDA
U88.02	GLOMERULONEFRITIS CRONICA
U88.03	NEFRITIS
U88.04	NEFROPATIA
U88.05	NEFROSIS
U88.06	NEFROTICO, SINDROME
U88.07	GLOMERULONEFRITIS (NC)
U88.08	GLOMERULONEFRITIS CON CAMBIOS MINIMOS
U88.09	GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA
U88.11	NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA
U88.13	NEFROPATIA POR REFLUJO
N94.01	MONONEURITIS MIEMB. INFER. (INESPE.)
N94.02	MONONEURITIS MIEMB. SUPER. (INESPE.)
N94.07	PARALISIS OCULOMOTORA
N94.10	NEURITIS/NEUROPATIA PERIFERICA
N94.11	NEUROPATIA CUBITAL
N94.12	NEUROPATIA PERIFERICA
N94.13	NEURITIS NC

4.2 Medicación concomitante (los pacientes se consideraron expuestos cuando la última prescripción se produjo menos de 90 días antes de la fecha índice)

- o Antibióticos (J01)
- o Antituberculosos (J04A)
- o Fármacos antidemencia (N06D)
- o Antisicóticos (N05A)
- o Antiparkinsonianos (N04A)

- o Corticosteroides inhalados (R03BA, R03AK06, R03AK07)
- o Corticoides sistémicos (H02A, H02B)
- o Inmunosupresores (L04AA, L04AB, L04AC, L04AD, L04AX)
- o Inhibidores de la bomba de protones (A02BC, M01AE52)
- o Insulinas (A10A)
- o Agonistas GLP-1 (A10BX04, A10BX07)
- o opioides (N02A)
- o medicamentos para el asma y EPOC (R03)

4.3 Otras variables

El IMC (última medida en menos de 2 años respecto a la fecha índice), tabaco (última medida anterior a la fecha índice) y tiempo desde el diagnóstico de la diabetes medido en años se incluyeron como variables de ajuste.

5. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Teniendo en cuenta una prevalencia de la diabetes del 6% y una incidencia anual de neumonía del 1% durante los 4 años del estudio, se esperaba obtener sobre unos 7.200 casos. De acuerdo con los datos de prescripción del Servicio Navarro de Salud en 2010 (datos internos no publicados del SNS-O), el 50% de los pacientes utilizaban metformina, el 20% sulfonilureas, el 11% IDPP-4, el 9% meglitinidas, 3% inhibidos de la alfa-glucosidasa y el 2% TZD. Se estimó, por tanto, que en el grupo con menos consumo de antidiabéticos debería haber al menos 580 casos. Esto proporcionaría una potencia estadística de más del 90% para detectar un incremento/decremento del riesgo del 75% Odds Ratio (OR) = 1,75 asumiendo un error alfa del 5% y una prevalencia de exposición del 5%

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para estimar el riesgo de NAC asociado al uso de antidiabéticos orales, utilizamos modelos multivariantes de regresión logística condicional, ajustando por las variables de emparejamiento y por otros posibles factores de confusión, calculando los OR y los intervalos de confianza.

Lo primero que se calculó fue el OR y el intervalo de confianza al 95% de NAC asociado con el uso de metformina frente a otros antidiabéticos en monoterapia. Después se calculó el uso de metformina y sulfonilureas frente al resto de combinaciones de al menos 2 antidiabéticos orales.

El modelo se ajustó por edad, IMC, tabaco, tiempo desde el diagnóstico de la diabetes. También se ajustó por el tiempo desde la primera prescripción del antidiabético oral, uso de antibióticos (menos de 90 días de la fecha índice), medicamentos antidemencia, antiparkinsonianos, medicación para la EPOC y asma, corticoides inhalados o sistémicos, IBP, insulina u opioides que se estuvieran tomando en el momento de la fecha índice. En cuanto a la comorbilidades, se ajustó el modelo por alcoholismo, asma, demencia, disfagia, ACV, enfermedad coronaria, EPOC, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, neumonía antes de la entrada en la cohorte y enfermedad de parkinson.

Debido a la muy baja prevalencia, no se incluyeron en el modelo de ajuste los medicamentos antituberculosos, los agonistas GLP-1, e inmunosupresores. Tampoco se incluyeron la cirrosis, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, SIDA y otras complicaciones diabéticas.

Como variable secundaria objeto de análisis se analizó el efecto de la duración del tratamiento antidiabético en la incidencia de NAC. La duración del tratamiento se categorizó, como ya comentamos en menor o igual a 30 días, 31-180 días y más de 180 días.

Se realizó un análisis de sensibilidad definiendo como usuarios de antidiabéticos orales aquellos que su última prescripción se había realizado menos de 90 días antes de la fecha índice (<30 en el análisis principal).

Como consecuencia de la publicación de un estudio de casos y controles anidado en una cohorte para analizar la relación entre la aparición de NAC y el uso de IDPP-4⁵³, se decidió realizar un análisis *post hoc* a evaluación *post hoc* para evaluar la influencia de los antidiabéticos orales concomitantes tal y como se realizó en este estudio. Para ello se analizó la exposición a los antidiabéticos concomitantes en la fecha índice y se definió jerárquicamente de acuerdo a las seis siguientes categorías excluyentes entre sí:

uso de IDPP-4 o TZD, uso de análogos de GLP-1 como exenatida o liraglutida, uso de insulina, uso de metformina y sulfonilureas, uso de otro antidiabético y no uso de antidiabéticos en la fecha índice.

Se realizó otro análisis de sensibilidad excluyendo en la variable principal los usuarios de insulina.

7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

7.1 Clasificación del estudio por parte de la AEMPS

Este estudio fue clasificado por parte de la Agencia Española del medicamento y productos Sanitarios como estudio postautorización con otros diseños (EPA-OD). En esta categoría se encuentran los estudios postautorización de fármacos que se van a emplear de acuerdo con lo descrito en su ficha técnica, estudios de seguimiento no prospectiva, de cohortes, casos y controles retrospectivos y estudios transversales, entre otros.

7.2 Autorización del CEIC de Navarra

El protocolo fue aprobado por el Comité Etico de Investigación Clínica (CEIC) de Navarra. Todos los datos estaban anonimizados y no se requirió un consentimiento por escrito de los pacientes al tratarse de un estudio postautorización observaciones retrospectivo (Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica⁵⁴.

En todo momento se respetó la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal⁵⁵.

Tras la aprobación del CEIC el protocolo fue enviado a la AEMyPS para su inclusión en el registro de estudios observaciones.

8. FINANCIACIÓN

Se obtuvo una beca del Ministerio de Sanidad y Política Social para la realización del proyecto, dentro de la convocatoria de ayudas para el fomento de la traslación, avances de la investigación y dinamización del entorno del Sistema Nacional de Salud 2009⁵⁶.

Denominación del estudio y beca: estudio EC11-356 dotado con 19.000 euros.

<http://www.mspsi.es/ciudadanos/infAdministrativa/pdf/30122011LISTADOPROYECTOSCONCEDIDOS.pdf>

Por las características del estudio no requirió de la contratación de ningún seguro.

RESULTADOS

Parte de los resultados de la tesis doctoral han sido publicados en un artículo en la revista British Journal of Clinical Pharmacology⁵⁷. Así mismo, la validación de la base de datos ha sido enviada a publicar en la revista Epidemiology and Infection

Estudio de validación de la base de datos para el estudio de neumonías

En la cohorte de BIFAP se identificaron un total de 76.009 pacientes diagnosticados de diabetes tipo 2, de los que 2.966 eran potenciales casos entre 2002 y 2013. De ellos, 2.040 fueron detectados mediante diagnóstico médico (1.909 con CIAP R.81 y 131 con otro CIAP) y 926 fueron detectados en los comentarios a texto libre. De los 2.966 casos revisados manualmente, 1.803 (60,8%) fueron clasificados como "casos probables" de NAC, 574 (19,4%) como "posibles casos" y 589 (19,9%) como "no casos".

El lugar de la neumonía se registró en 1.392 (77,2%) de los 1.803 "casos probables" de NAC. El diagnóstico fue confirmado por un especialista en 1.178 (65,3%) de los casos, en 663 (36,8%) por hallazgos radiológicos y por resultados de test de laboratorio en 119 (6,6%).

De los 574 "casos posibles" de NAC, no se tuvo información adicional de confirmación o descarte en 441 pacientes (76,8%), 119 registros (20,7%) no estaban claros con respecto al diagnóstico de NAC (signos no confirmados de NAC, hallazgos radiológicos indeterminados, sospecha de neumonías diferentes de NAC, o desacuerdo entre los diferentes médicos en el diagnóstico); la fecha del episodio no estaba clara en 14 registros (2,4%).

De los 589 “no casos” de NAC, 392 (66,6%) no fueron episodios de neumonía, 94 (16,0%) fueron episodios diferentes de NAC, 78 (13,2%) fueron episodios de NAC anterior a la fecha índice y 25 (4,2%) cumplían algún criterio de exclusión. En total, 86,2% (N=338) de los “no casos” se detectaron como tales en los comentarios de texto libre.

De acuerdo con el tipo de registro utilizado para la detección automática de episodios de neumonía, el valor predictivo positivo (VPP) fue del 74,2% para los episodios registrados en el diagnóstico médico (CIAP) y 31,4% para los diagnósticos registrados en los comentarios a texto libre.

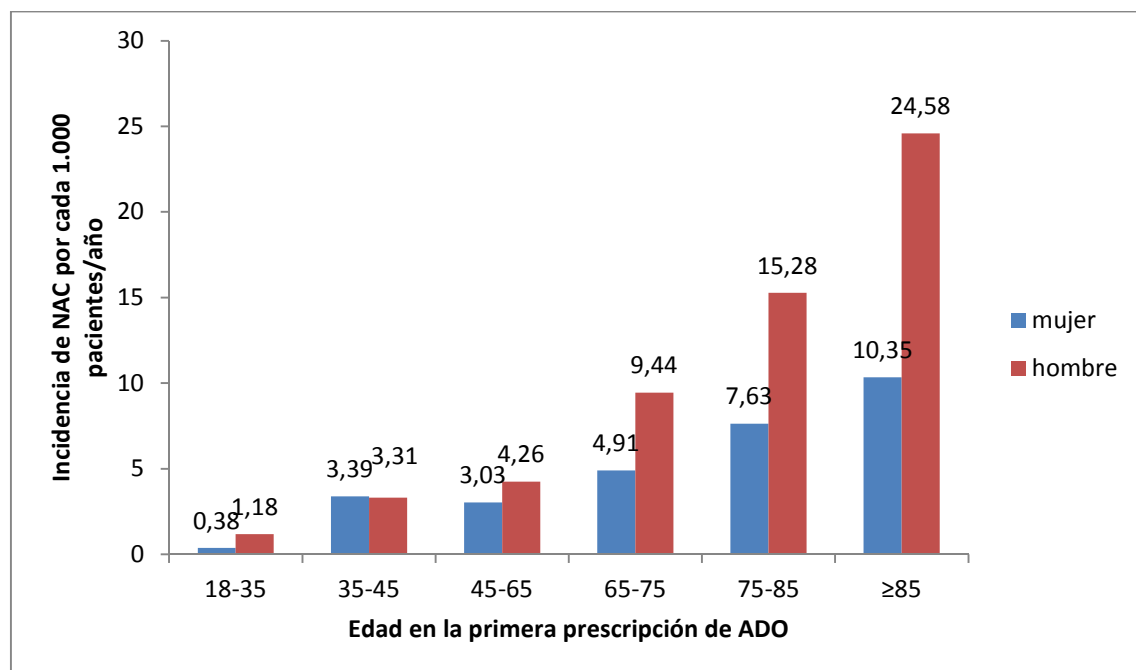
La sensibilidad de los diagnósticos médicos (CIAP) para detectar todos los “casos probables” fue del 83,9%. Y para detectar todos los “casos probables” y “posibles casos sin información de confirmación/descarte” fue del 82,3%.

La incidencia de NAC en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue de 6,04 casos por cada 1.000 personas/año después del inicio de la terapia con ADO.

Esta incidencia era mayor cuanto mayor era la edad y fue mayor en los hombres (7,12 casos por cada 1.000 personas/año) que en las mujeres (4,80 casos por cada 1.000 personas/año), especialmente en los pacientes de más de 65 años (gráfico 5). Esta diferencia observada entre los sexos ya se había objetivado en otros estudios realizados en España.^{58,59}

Si se incluían los “posibles casos” sin la correspondiente información de confirmación o descarte la incidencia de NAC era de 7,52 posibles casos por cada 1.000 personas/año.

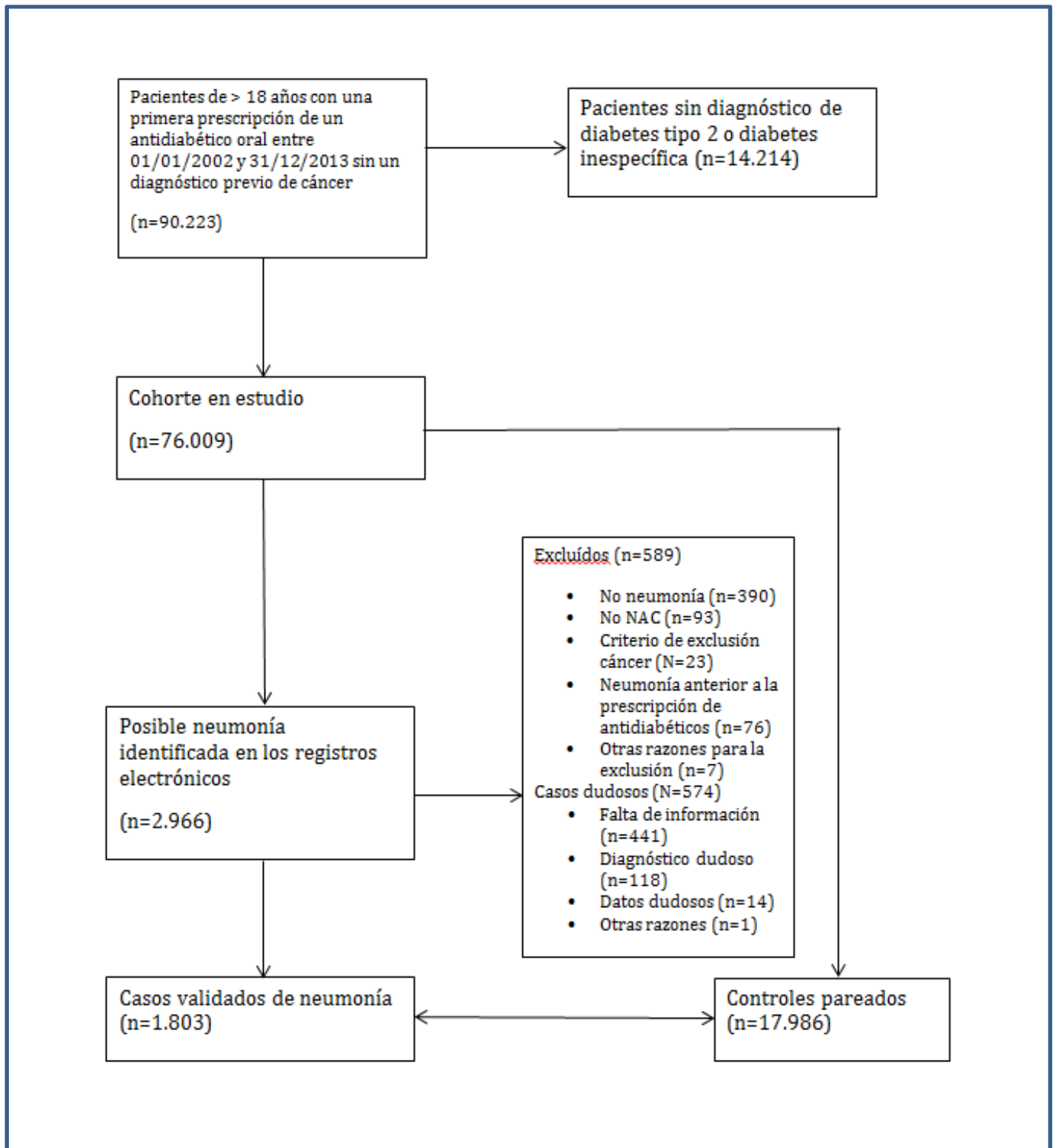
Gráfico 6. Incidencia de NAC por cada 1.000 pacientes/año en función de la edad de comienzo de ADO



Estudio de casos y controles anidado en una cohorte

Un total de 17.986 controles se seleccionaron para los 1.803 casos. Para 1.774 casos se seleccionaron 10 controles y para 29 casos los criterios de concordancia se suavizaron para la edad utilizando mayores intervalos (± 5 años). Estos últimos se trataban de pacientes de edad avanzada para los que no existían 10 controles para aparear por edad, sexo y año calendario.

FLUJOGRAMA:



Las principales características de la población y la distribución de los factores de riesgo se muestran en la tabla 1:

Tabla 1. Características basales de los casos y controles en la fecha índice

	Casos (N = 1803)				Controles (N = 17986)			
	N	%	media	DE	N	%	Media	DE
Edad			71,7	12,4			71,6	12,3
Sexo femenino	665	36,9			6639	36,9		
IMC			30,5	6,0			30,2	5,3
<18,5	8	0,4			31	0,2		
18,5-24,9	175	9,7			1570	8,7		
25,0-29,9	499	27,7			5548	30,9		
30,0-34,9	398	22,1			4273	23,8		
35,0+	248	13,8			2004	11,1		
No disponible	475	26,3			4560	25,4		
Fumador	44	2,4			328	1,8		
Tiempo desde el diagnóstico de diabetes (años)			5,6	4,4			5,2	4,2
Tto antidiabético (<30 días respecto a la fecha índice)								
Metformina	971	53,9			9722	54,1		
Sulfonilureas	415	23,0			3890	21,6		
Inhibid. de la Alfa-glucosidasa	36	2,0			449	2,5		
Tiazolidinedionas	34	1,9			238	1,3		
IDPP-4	128	7,1			1038	5,8		
Meglitinidas	129	7,2			1020	5,7		
Ninguno	450	24,9			4668	25,9		
No tratamiento antidiabético*	407	22,6			4348	24,2		
N.de antidiabéticos orales			1,0	0,7			0,9	0,7
Tto antidiabético (<90 días respecto a la fecha índice)								
Antibióticos	497	27,6			2507	13,9		
Antidemencia	38	2,1			380	2,1		
Antiparkinsonianos	44	2,4			261	1,5		
Antipsicóticos	95	5,3			712	4,0		
Asma/EPOC	543	30,1			1882	10,5		
Corticosteroides inhalados	411	22,8			1289	7,2		
Corticosteroides sistémicos	176	9,8			537	3,0		
IBP	865	48,0			6967	38,7		
Insulina	125	6,9			793	4,4		
Opioides	152	8,4			1077	6,0		
Comorbilidades								
Alcoholismo	75	4,2			474	2,6		
Asma	160	8,9			912	5,1		
Demencia	55	3,1			505	2,8		
Disfagia	17	0,9			136	0,8		
ACV	103	5,7			946	5,3		
Enfermedad coronaria	263	14,6			1910	10,6		
EPOC	332	18,4			1263	7,0		
Insuficiencia cardíaca	212	11,8			800	4,5		
Enfermedad renal	126	7,0			837	4,7		
Neumonía previa	181	10,0			527	2,9		
Enfermedad de Parkinson	26	1,4			169	0,9		

*Sin uso de antidiabéticos orales o insulina

La media de edad fue de los casos fue $71,7 \pm 12,4$ años. Globalmente, los casos tuvieron una mayor prevalencia de comorbilidades y de uso de medicamentos que los controles, mientras que el tiempo desde el diagnóstico de la diabetes y el número de antidiabéticos orales fue similar entre los casos y los controles (Tabla 1).

Cuando se comparaba el uso de cualquier antidiabético oral en monoterapia con metformina, no se encontraron diferencias en la incidencia de NAC después del ajuste. Comparado con el uso de metformina más sulfonilurea, el uso de TZD más metformina se asoció con incremento en el riesgo de NAC (OR ajustado 2.48, IC 95% 1.40–4.38). No se observaron otras diferencias significativas entre el resto de combinaciones de antidiabéticos (Tabla 2).

Tabla 2. Asociación entre la exposición a antidiabéticos orales (definido como <30 días desde la última prescripción) y la NAC.

	Casos		Controles		Modelo ajustado por edad		Modelo ajustado por múltiples factores*	
	N	%	N	%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Metformina, sola	678	37,6	7262	40,4	1	Ref.	1	Ref.
No tratamiento	447	24,8	4638	25,8	1,02	0,90 – 1,16	0,97	0,84-1,11
Sulfonilureas, solas	244	13,5	2355	13,1	1,09	0,93 – 1,28	0,99	0,84-1,18
Inhibid. de la Alfa-glucosidasa solos	18	1,0	259	1,4	0,73	0,45 – 1,19	0,72	0,43-1,19
Tiazolidendionas solas	4	0,2	48	0,3	0,89	0,32 – 2,48	0,75	0,26-2,17
IDPP-4, solos	17	0,9	136	0,8	1,35	0,80 – 2,25	1,32	0,77-2,28
Meglitinidas, solas	75	4,2	596	3,3	1,35	1,04 – 1,74	1,02	0,78-1,35
Metformin + sulfonilureas	121	6,7	1147	6,4	1	Ref.	1	Ref.
Metformin + Inhibid. de la Alfa-glucosidasa	2	0,1	50	0,3	0,38	0,09 – 1,59	0,44	0,11-1,84
Metformin + Tiazolidendionas	18	1,0	71	0,4	2,41	1,39 – 4,18	2,48	1,40-4,38
Metformin + IDPP-4	80	4,4	644	3,6	1,20	0,88 – 1,62	1,20	0,88-1,66
Metformin + Meglitinidas	39	2,2	254	1,4	1,47	1,00 – 2,16	1,44	0,97-2,16
Otras combinaciones de 2 medicamentos	25	1,4	222	1,2	1,09	0,69 – 1,72	1,14	0,72-1,83
Otras combinaciones de 3 o más medicamentos	35	1,9	304	1,7	1,09	0,73 – 1,62	1,00	0,66-1,51

Regresión Logística condicional ajustada por Edad, IMC, Tabaco, tiempo desde el diagnóstico de diabetes, toda la medicación y todas las comorbilidades presentes en la tabla 1 y tiempo desde la primera prescripción de un antidiabético oral.

Este resultado permanecía inalterado si se hacía un análisis más permisivo del concepto de uso de antidiabético oral, definido como <90 días desde la última prescripción hasta la aparición de la fecha índice (tabla 3).

Tabla 3. Asociación entre la exposición a antidiabéticos orales (definido como <90 días desde la última prescripción) y la NAC.

	Casos		Controles		Modelo ajustado por edad		Modelo ajustado por múltiples factores*	
	N	%	N	%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Metformina, sola	733	40,7	8004	44,5	1	Ref.	1	Ref.
No tratamiento	272	15,1	3028	16,8	0,97	0,84 – 1,13	0,91	0,78-1,07
Sulfonilureas, solas	285	15,8	2666	14,8	1,16	0,99 – 1,35	1,07	0,91-1,26
Inhibid. de la Alfa-glucosidasa solos	22	1,2	282	1,6	0,85	0,54 – 1,32	0,84	0,53-1,32
Tiazolidendionas solas	4	0,2	49	0,3	0,89	0,32 – 2,47	0,73	0,24-2,20
IDPP-4, solos	16	0,9	136	0,8	1,28	0,75 – 2,17	1,35	0,78-2,35
Meglitinidas, solas	83	4,6	637	3,5	1,42	1,11 – 1,81	1,09	0,84-1,42
Metformin + sulfonilureas	161	8,9	1409	7,8	1	Ref.	1	Ref.
Metformin + Inhibid. de la Alfa-glucosidasa	1	0,1	60	0,3	0,15	0,02 – 1,06	0,16	0,02-1,17
Metformin + Tiazolidendionas	21	1,2	84	0,5	2,18	1,31 – 3,61	2,25	1,33-3,80
Metformin + IDPP-4	84	4,7	681	3,8	1,09	0,82 – 1,45	1,10	0,81-1,48
Metformin + Meglitinidas	45	2,5	308	1,7	1,29	0,91 – 1,84	1,26	0,87-1,81
Otras combinaciones de 2 medicamentos	27	1,5	247	1,4	0,98	0,63 – 1,50	0,96	0,62-1,50
Otras combinaciones de 3 o más medicamentos	49	2,7	395	2,2	1,08	0,77 – 1,52	0,99	0,69-1,41

* Regresión Logística condicional ajustada por Edad, IMC, Tabaco, tiempo desde el diagnóstico de diabetes, toda la medicación y todas las comorbilidades presentes en la tabla 1 y tiempo desde la primera prescripción de un antidiabético oral.

El análisis de sensibilidad cuando se quitaban los pacientes usuarios de insulina no arrojaba diferencias significativas con respecto al análisis realizado en la tabla 3.

Tabla 4. Asociación entre la exposición a antidiabéticos orales (definido como <30 días desde la última prescripción) y la NAC. Análisis de sensibilidad quitando los pacientes usuarios de insulina

	Casos		Controles		Modelo ajustado por edad		Modelo ajustado por múltiples factores*	
	N	%	N	%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Metformina, sola	635	37.8	7031	40.9	1	Ref.	1	Ref.
No tratamiento	407	24.3	4349	25.3	1.03	0.91 - 1.18	1.01	0.87 - 1.16
Sulfonilureas, solas	236	14.1	2309	13.4	1.13	0.96 - 1.34	1.03	0.87 - 1.23
Inhibid. de la Alfa-glucosidasa solos	16	1.0	253	1.5	0.7	0.42 - 1.18	0.72	0.42 - 1.22
Tiazolidendionas solas	4	0.2	45	0.3	0.95	0.34 - 2.66	0.78	0.27 - 2.26
IDPP-4, solos	14	0.8	123	0.7	1.24	0.70 - 2.18	1.31	0.73 - 2.37
Meglitinidas, solas	64	3.8	536	3.1	1.33	1.01 - 1.75	1.06	0.79 - 1.43
Metformin + sulfonilureas	118	7.0	1117	6.5	1	Ref.	1	Ref.
Metformin + Inhibid. de la Alfa-glucosidasa	2	0.1	49	0.3	0.39	0.09 - 1.64	0.43	0.10 - 1.84
Metformin + Tiazolidendionas	16	1.0	66	0.4	2.40	1.34 - 4.32	2.54	1.39 - 4.65
Metformin + IDPP-4	77	4.6	597	3.5	1.27	0.93 - 1.74	1.28	0.92 - 1.77
Metformin + Meglitinidas	33	2.0	223	1.3	1.45	0.95 - 2.19	1.44	0.93 - 2.22
Otras combinaciones de 2 medicamentos	23	1.4	210	1.2	1.08	0.67 - 1.73	1.14	0.70 - 1.85
Otras combinaciones de 3 o más medicamentos	33	2.0	285	1.7	1.12	0.74 - 1.68	1.07	0.70 - 1.64

El uso de cualquier combinación que incluía TZD se asoció con un mayor riesgo de NAC [OR 2.00 95%CI (1.22-3.28)] (tabla 5).

Table 5. Asociación entre la exposición a TZD en asociación frente metformina + sulfonilureas y el riesgo de NAC. Categorías mutuamente excluyentes. Combinaciones con TZD como categoría separada

	Casos		Controles		Modelo ajustado por edad		Modelo ajustado por múltiples factores*	
	N	%	N	%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Metformin + sulfonilureas	121	6,7	1147	6,4	1	Ref	1	Ref
Tiazolidinedionas + otros medicamentos	24	1,3	113	0,6	2,02	1,25 – 3,27	2,00	1,22 – 3,28

** Regresión Logística condicional ajustada por Edad, IMC, Tabaco, tiempo desde el diagnóstico de diabetes, toda la medicación y todas las comorbilidades presentes en la tabla 1 y tiempo desde la primera prescripción de un antidiabético oral.*

Esto también ocurría con cualquier combinación de meglitinidas y otro antidiabético oral [OR 1.47 95%CI (1.01-2.12)] frente al uso de metformina con sulfonilureas (Tabla 6).

Tabla 6. Asociación entre la exposición a meglitinidas en asociación frente metformina + sulfonilureas y el riesgo de NAC. Categorías mutuamente excluyentes. Combinaciones con meglitinidas como categoría separada.

	Casos		Controles		Modelo ajustado por edad		Modelo ajustado por múltiples factores*	
	N	%	N	%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Metformina + sulfonilureas	121	6,7	1147	6,4	1	Ref	1	Ref
Meglitinidas + otros medicamentos	48	2,7	325	1,8	1,42	0,99 – 2,03	1,47	1,01 – 2,12

** Regresión Logística condicional ajustada por Edad, IMC, Tabaco, tiempo desde el diagnóstico de diabetes, toda la medicación y todas las comorbilidades presentes en la tabla 1 y tiempo desde la primera prescripción de un antidiabético oral.*

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se hizo la misma comparación con los IDPP-4 (tabla 7).

Tabla 7. Asociación entre el uso de IDPP-4 frente a metformina+sulfonilureas y riesgo de NAC. Categorías mutuamente excluyentes. IDPP-4 como categoría separada.

	Casos		Controles		Modelo ajustado por edad		Modelo ajustado por múltiples factores*	
	N	%	N	%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Metformina + sulfonilureas	117	6,5	1114	6,2	1	Ref	1	Ref
IDPP-4 + otros medicamentos	128	7,1	1038	5,8	1,21	0,92 – 1,59	1,19	0,90 – 1,58

** Regresión Logística condicional ajustada por Edad, IMC, Tabaco, tiempo desde el diagnóstico de diabetes, toda la medicación y todas las comorbilidades presentes en la tabla 1 y tiempo desde la primera prescripción de un antidiabético oral.*

Tampoco se observó una correlación entre la duración del tratamiento y el riesgo de NAC cuando se comparaba el uso de IDPP-4, meglitinidas o tiazolidendionas combinadas con otros antidiabéticos frente a metformina con sulfonilureas (tabla 8, tabla 9 y tabla 10)

Tabla 8. Asociación entre el uso de IDPP-4 frente a metformina + sulfonilureas y el riesgo de NAC en función de la duración del tratamiento. Categorías mutuamente excluyentes. IDPP-4 como categoría separada.

	Casos		Controles		Modelo ajustado por edad		Modelo ajustado por múltiples factores*	
	N	%	N	%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Metformin + sulfonilureas	117	6,5	1114	6,2	1	Ref	1	Ref
Duración del IDPP-4								
1-30 días	14	0,8	101	0,6	1,35	0,74 – 2,44	1,37	0,74 – 2,54
31-180 días	35	1,9	289	1,6	1,18	0,79 – 1,77	1,20	0,79 – 1,82
>180 días	79	4,4	648	3,6	1,20	0,88 – 1,64	1,16	0,84 – 1,60
p de tendencia					0,79		0,60	

* Regresión Logística condicional ajustada por Edad, IMC, Tabaco, tiempo desde el diagnóstico de diabetes, toda la medicación y todas las comorbilidades presentes en la tabla 1 y tiempo desde la primera prescripción de un antidiabético oral.

Tabla 9. Asociación entre el uso de meglitinidas en combinación frente a metformina + sulfonilureas y riesgo de NAC en función de la duración del tratamiento. Categorías mutuamente excluyentes. Meglitinidas en combinación como categoría separada.

	Casos		Controles		Modelo ajustado por edad		Modelo ajustado por múltiples factores*	
	N	%	N	%	OR	IC95%	OR	IC95%
Metformin + sulfonilureas	121	6,7	1147	6,4	1	Ref	1	Ref
Duración de meglitinidas + otros medicamentos								
1-30 días	2	0,1	41	0,2	0,47	0,11 – 1,98	0,62	0,15 – 2,56
31-180 días	15	0,8	76	0,4	1,89	1,05 – 3,39	2,00	1,08 – 3,69
>180 días	31	1,7	208	1,2	1,43	0,94 – 2,19	1,44	0,93 – 2,23
p de tendencia					0,48		0,78	

* Regresión Logística condicional ajustada por Edad, IMC, Tabaco, tiempo desde el diagnóstico de diabetes, toda la medicación y todas las comorbilidades presentes en la tabla 1 y tiempo desde la primera prescripción de un antidiabético oral.

Tabla 10. Asociación entre el uso de TZD en combinación frente a metformina + sulfonilureas y riesgo de NAC en función de la duración del tratamiento. Categorías mutuamente excluyentes. TZD en combinación como categoría separada.

	Casos		Controles		Modelo ajustado por edad		Modelo ajustado por múltiples factores*	
	N	%	N	%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Metformin + sulfonilureas	121	6,7	1147	6,4	1	Ref	1	Ref
Duración de TZD + otros medicamentos								
1-30 días	2	0,1	10	0,1	1,87	0,41 – 8,61	1,49	0,28 - 7,86
31-180 días	7	0,4	26	0,1	2,57	1,08 – 6,12	2,94	1,22 – 7,08
>180 días	15	0,8	77	0,4	1,86	1,04 – 3,34	1,72	0,94 – 3,15
p de tendencia					0,33		0,32	

** Regresión Logística condicional ajustada por Edad, IMC, Tabaco, tiempo desde el diagnóstico de diabetes, toda la medicación y todas las comorbilidades presentes en la tabla 1 y tiempo desde la primera prescripción de un antidiabético oral.*

DISCUSIÓN

La validación de los casos llevada a cabo en el estudio, por una parte, identifica los casos de NAC registrados en una cohorte de pacientes con DM2 tratadas con ADO registrados en la base de datos BIFAP y, por otra, establece un algoritmo con un alto VPP para la detección automática de NAC en pacientes con DM2 que reduce considerablemente la necesidad de una revisión manual.

El algoritmo para la detección de episodios registrados de NAC (principalmente con el CIAP R81.9) tuvo un VPP del 74,2%, confirmado por los registros radiológicos o hallazgos de laboratorio, especialistas y/o detalles de la localización de la neumonía. La sensibilidad para la detección de la NAC fue del 83,9% (los casos restantes solo eran identificables a través de la revisión manual de los comentarios a texto libre). Con un criterio diferente en el que se aceptaran registros de NAC sin una confirmación de la información, el VPP era del 90,6% y la sensibilidad del 82,3%.

Se han realizado otros estudios para validar los diagnósticos registrados en BIFAP ^{47,48}. En nuestro estudio la incidencia de NAC fue de 6,04 casos por cada 1000 personas/año, que coincide con lo observado en otros estudios⁶⁰ y con un estudio previo de una versión anterior de BIFAP³.

Mientras que el criterio de “caso” establecido por Chacón-García y cols. solo incluía la confirmación por hallazgos radiológicos o diagnóstico de un especialista, nuestro estudio incorpora resultados de laboratorio y registros del lugar en el pulmón de la neumonía. El lugar de la neumonía se detallaba en las anotaciones a texto libre y puede explicar en parte el alto porcentaje de casos confirmados de

NAC obtenido en nuestro estudio. Por lo tanto, y dado que se obtuvieron VPP similares en los pacientes con DM2, recomendamos que se adopten estos criterios de obtención de datos para futuros estudios de neumonía basados en BIFAP, siempre y cuando esta base de datos mantenga su estructura y origen de datos.

Numerosos estudios previos han validado registros de neumonía en una gran variedad de bases de datos,^{61, 62, 63, 64, 65, 66} la mayoría utilizando la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 9 ó 10) para pacientes hospitalizados, en las que el VPP oscilaba entre 73 al 96%. En nuestro estudio el VPP osciló entre el 74 y el 91%. El VPP era del 74% cuando se recogían solo los registros confirmados de casos de NAC ("casos probables") y del 91% cuando se recogían también los episodios con información adicional ("posibles casos"). Por tanto el VPP obtenido indica una moderada a alta precisión para detectar nuevos episodios de NAC.

La mayoría de los episodios descartados de neumonía en los diagnósticos médicos, eran episodios de gripe sin complicaciones, bronquitis, signos clínicos no confirmados de neumonía y otros casos de neumonía diferente a la NAC. Por lo tanto algunos códigos presentaban un bajo valor predictivo, especialmente el R81.2 (gripe, gripe con neumonía), R81.8 (bronconeumonía) o el R81.13 (posible neumonía). El código R81.13 no mostró ninguna capacidad predictora por lo que es un código CIAP que no debe usarse para una detección automática de NAC. También los códigos R81.2 y R81.8 deberían utilizarse con cuidado dado su bajo VPP.

La mayoría de los casos potenciales de neumonía registrados en los comentarios a texto libre se descartaron. La mitad de ellos eran casos de *Klebsiella pneumoniae* detectados por una búsqueda semántica muy amplia (*pneumoniae*).

Como ya comentamos, la propia diabetes tiene un mayor riesgo de desarrollar NAC y otras infecciones respiratorias, por lo que algunos de los efectos observados se podrían “a priori” explicar por el mayor riesgo de NAC que tienen los pacientes con diabetes^{5,6}.

El estudio se diseñó precisamente para minimizar este riesgo, ya que podría pensarse que los pacientes más medicados y con probablemente peor control diabético pudieran tener mayor probabilidad de desarrollar una NAC. Para ello, se realizó una búsqueda exhaustiva de los factores de confusión, incluido el uso de medicación concomitante.

Hay que tener en cuenta que la base de datos utilizada, BIFAP, es una base especialmente diseñada para la realización de estudios farmacoepidemiológicos y es mantenida por la AEMyPS. Por ello, se garantiza que la información almacenada sea de calidad y los procesos de extracción y búsqueda de la información sean lo más eficientes posible.

Algunos de estos fármacos, como las TZD, se utilizan como segunda o tercera opción de tratamiento. Con el objeto de reducir este potencial sesgo de indicación se llevaron a cabo numerosas comparaciones:

- 1) Primero se comparó el efecto de los diferentes antidiabéticos en monoterapia frente a metformina.
- 2) Los principales antidiabéticos en combinación con metformina se compararon con metformina con sulfonilureas (la combinación más habitual y sin evidencia hasta el momento de aumento de NAC).
- 3) Cálculo del riesgo de NAC en función de la duración del tratamiento.

Puede llamar la atención que en la cohorte hubiera un 23% de pacientes en los casos y un 24% en los controles que no tomara medicación antidiabética. Ha podido ocurrir que las personas que recibieron una primera prescripción de antidiabético y, por tanto, pudieran haber entrado en la cohorte, hayan discontinuado el tratamiento y, por tanto, aquellos que no han recibido una prescripción en < 30 días respecto a la fecha índice estarían incluidos en el grupo no expuesto a antidiabéticos. Para minimizar este hecho, se hizo un análisis de sensibilidad aumentando el periodo de tiempo en el que aparecía una prescripción con respecto a la fecha índice a 90 días. Se observó que el número de casos sin tratamiento pasaba a ser 15,1% y los resultados fueron similares en los dos grupos.

El uso de TZD más metformina frente a metformina más sulfonilureas se asoció con un incremento en el riesgo de NAC. También se observó un mayor riesgo de NAC entre el uso de cualquier combinación de tiazolidinedionas con cualquier otro antidiabético oral, frente a metformina con sulfonilureas. Estos resultados eran consistentes en los diferentes análisis de sensibilidad, tanto cuando se definía "uso actual" como <30 días desde la prescripción hasta la aparición de la

fecha índice como cuando se definía “uso actual” como <90 días desde la prescripción hasta la fecha índice.

Este alto riesgo visto con tiazolidinedionas también se vió en un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con neumonía y infecciones respiratorias del tracto respiratorio (RR = 1,40, 95% IC 1,08-1,82)²⁴ publicado hace algunos años. Este metanálisis se realizó sobre 13 ensayos clínicos y más de 17.000 pacientes que tomaban pioglitazona o rosiglitazona y se compararon con metformina o sulfonilureas como medicación de control, ya que no hay ningún dato que sugiera que estos antidiabéticos aumentan el riesgo de sufrir NAC.

Son varios los mecanismos propuestos por los que las TZD podrían aumentar el riesgo de NAC aunque no son del todo claros. Las TZD son agonistas PPAR γ , que tiene efectos antiinflamatorios y pueden reducir la función de algunas células inmunitarias⁶⁷, al igual que ocurre con los corticosteroides. Este efecto “corticoide” en el tracto respiratorio podría ayudar a incrementar la susceptibilidad a la infección. Además, las TZD podrían tener una actividad proinflamatoria en macrófagos humanos más allá de su acción mediada por la señal PPAR γ ⁶⁸. En concreto, este estudio reveló que a dosis terapéuticas las TZD podrían actuar como agonistas parciales PPAR δ cuyos receptores se encuentran en monocitos y macrófagos humanos pudiendo aumentar la respuesta inflamatoria de estas células.

El resto de tratamientos no se asoció con un aumento del riesgo de NAC comparado con el uso de metformina más sulfonilureas.

El gran número de comparaciones entre sí de los diferentes tipos de tratamiento hace que los hallazgos de incremento de riesgo de NAC con TZD sean bastante robustos.

A pesar de que en la bibliografía había señales de un posible aumento de la NAC con IDPP-4^{25,26}, en nuestro estudio no se vio un aumento de la NAC con estos medicamentos. Este hallazgo va en línea, primero con un metanálisis en el que no se vio un aumento del riesgo de neumonía con sitagliptin⁶⁹ (0,9/100 pacientes año frente a 0,8/100 pacientes/año IC 95% -0,2 a 0,5) y segundo con dos estudios observacionales realizados con la bases de datos británica (*UK Clinical Practice Research Datalink*) que tampoco encontraron ninguna asociación entre el uso de IDPP-4 y el riesgo de hospitalización por NAC³³ o neumonía⁷⁰.

Tampoco en nuestro estudio hemos encontrado ninguna asociación entre el riesgo de NAC y el uso de sulfonilureas, inhibidores de la α -glucosidasa o meglitinidas en monoterapia cuando se comparaba con metformina. Si analizamos la combinación de metformina con inhibidores de la alfa-glucosidasa o con meglitinidas comparado con metformina más sulfonilureas tampoco se objetivaba ninguna asociación.

Sin embargo, después de la realización del análisis post-hoc que incluía todos los tipos de combinaciones con metiglinidas y que se decidió realizar después de la publicación del estudio de Faillie y cols, se veía un mayor riesgo de NAC relacionado con estos medicamentos.

Este resultado con las meglitinidas es particularmente incierto ya que solo se produce cuando el análisis se realiza hasta 90 días de la fecha índice. Este dato a nuestro juicio abre otra línea de investigación con estos medicamentos.

El uso previo de insulina no era un criterio de exclusión, pero si se incluyó como covariable en el modelo multivariable. Además, con el objetivo de medir el posible efecto del tratamiento con insulina, se realizó un análisis de sensibilidad clasificando las personas con diabetes de acuerdo a la categorización hecha en el trabajo de Faillie y col, y los resultados fueron esencialmente los mismos.

No tenemos la certeza absoluta de que los pacientes con diabetes tipo 1 hayan sido excluidos en su totalidad, pero sí aquellos con un diagnóstico de diabetes tipo 1 (T90). Viendo la edad media de la cohorte (72 años), es lógico pensar que el número de pacientes con diabetes tipo 1 será pequeño. Como, además, el análisis principal se centraba en comparación del uso de antidiabéticos orales, esto reduce las posibilidades de que se hayan incluido muchos pacientes con diabetes tipo 1.

En mi opinión, estos resultados son ampliamente generalizables al ámbito de los pacientes en Atención Primaria, ya que la base de datos BIFAP representa ampliamente este ámbito. Sin embargo estos datos no pueden ser extrapolados al ámbito residencial o socio sanitario ya que estos centros llevan sistemas de registro de historia clínica diferente y desconocemos a día de hoy en nuestras bases de datos la realidad clínica y epidemiológica de estos centros. Sí conocemos adecuadamente la realidad farmacoepidemiológica.

Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes llevado a cabo en Dinamarca utilizando una base de datos a nivel nacional ⁷¹, en la que se veía que aquellos pacientes que empezaban tratamiento con sulfonilureas tenían un ligero mayor riesgo de hospitalización por neumonía comparados con los que iniciaban tratamiento con metformina. Esto contrasta con nuestros resultados. Se podrían comentar al menos dos aspectos que pudieran explicar esta diferencia:

- En el caso danés solo se analizaban neumonías tratadas en el hospital.
- En nuestro estudio se analizaba el tratamiento actual y en el estudio danés los pacientes se agruparon en función del tratamiento inicial. A lo largo del estudio el 60% de los pacientes cambiaron de tratamiento.

Este estudio tiene bastantes fortalezas. Primero se ha utilizado una cohorte en base poblacional muy amplia, con 1.803 casos de NAC. Los resultados se han ajustado por muchos factores de riesgo, más de los que habitualmente se describen en la literatura. Esto incluye el ajuste por “tiempo desde la prescripción del antidiabético oral” que es un aspecto relevante en la diabetes⁷². La NAC es una variable de peso ya que incrementa de una forma muy significativa la morbimortalidad, y tiene unos criterios diagnósticos bastante claros⁷³. Todos los casos fueron validados por 2 investigadores que desconocían el tratamiento antidiabético y, por último, la realización de un estudio caso-control anidado en una cohorte bien definida, reduce las posibilidades de sesgos de selección debido a una inapropiada elección de los controles⁷⁴.

LIMITACIONES

El número de pacientes expuestos a algunos de los antidiabéticos fue pequeño como para poder sacar conclusiones como los inhibidores de la alfa-glucosidasa o las TZD en monoterapia. Por tanto, este estudio no tiene la potencia suficiente como para detectar pequeñas asociaciones en estos grupos.

Son varias las causas para explicar este bajo "n" obtenido:

- Se rechazaron muchas posibles neumonías en el proceso de validación para asegurarnos que los "casos" eran realmente "casos".
- El patrón de prevalencia del uso de ADO utilizado para el cálculo de "n" fue el más reciente, pero el uso global de ADO y el uso relativo de determinados ADO años atrás no fue el mismo, por lo que ciertos grupos de ADO tuvieron poca representación.

Otro aspecto que se debe resaltar es que los resultados no se han podido ajustar por la hemoglobina glucosilada (HbA1c), parámetro que indica el control glucémico o control de la propia enfermedad, ya que este dato no estaba disponible de una manera parametrizada y sistematizada en la base de datos BIFAP.

No tuvimos información acerca de la adherencia de los pacientes al tratamiento, aunque al tratarse todos ellos de medicamentos orales y formas galénicas similares es de esperar que no hubiera diferencias relevantes entre los diferentes grupos de antidiabéticos orales (la falta de adherencia se cuantifica entre el 31-50% de los tratamientos)⁷⁵.

Algunos de los casos de neumonía pudieran ser falsos positivos, especialmente aquellos identificados exclusivamente por métodos de laboratorio. En España, es habitual usar el test de antígeno urinario para detectar la neumonía causada por *Legionella pneumophila* del serogrupo 1. La frecuencia de este germen no es nada despreciable. Este método de detección tiene una sensibilidad del 70-100% y una especificidad próxima al 100%⁷⁶. Estos posibles casos de más estarían repartidos por todos los grupos de antidiabéticos.

El alto número de pacientes sin registro de antidiabético oral en la fecha índice debe considerarse como una limitación. Se han analizado las causas de este hecho y probablemente se deba a la debilidad de algunos registros de las historias clínicas. No obstante, debido al análisis de sensibilidad realizado para medir el impacto en nuestros resultados, éste debe considerarse menor.

CONCLUSIONES

1. BIFAP es una base de datos de calidad adecuada para el estudio de las NAC en la población española.
2. El VPP para los episodios de neumonía registrados mediante CIAP fue del 74,2% y para los diagnósticos registrados a texto libre fue del 31,4%. La sensibilidad de los diagnósticos médicos (CIAP) para detectar todos los casos probables de NAC fue del 83,9%. Estos resultados confirman la necesidad y la importancia del proceso de validación de los casos antes de realizar el estudio propiamente.
3. La incidencia de NAC observada en nuestra cohorte fue de 6,04 casos por cada 1000 personas/año, similar a la encontrada en otros estudios.
4. No se observaron diferencias en la incidencia de NAC cuando se comparaban los diferentes antidiabéticos en monoterapia frente a metformina. Este hallazgo no se puede considerar concluyente en el caso de las TZD debido al bajo tamaño muestral observado (sólo 4 casos).
5. El uso de TZD en asociación con otros antidiabéticos se asoció con un incremento en el riesgo de tener NAC cuando se comparaba con el uso de metformina con sulfonilureas. El OR observado en torno a 2,5 muestra una fuerte asociación entre el uso de estos fármacos y el incremento de riesgo de NAC.

6. No se observó un incremento en el riesgo de NAC con los IDPP-4 en asociación.
7. No parece observarse una relación entre la duración del tratamiento con ADO y el aumento del riesgo de NAC.
8. De cara al futuro sería deseable realizar algún estudio específicamente sobre el uso de meglitinidas para descartar definitivamente el riesgo de NAC asociado al uso de estos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

-
- 1 Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R. et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the [Di@bet.es](http://www.diabet.es) Study. Diabetologia 2012;55:88-93 <http://www.adc.cat/not/not-271.pdf>
 - 2 Lims WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I et al. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults: Update 2009. Thorax 2009;64:1-55. Doi: 10.1136/thx.2009.121434
 - 3 Chacón A, Ruigómez A, García LA. Incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en la cohorte poblacional de la base de datos en atención primaria (BIFAP). Aten Primaria. 2010;42(11):543-9.
 - 4 Patrones de mortalidad en España, 2012. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/mortalidad.htm>
 - 5 Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. Thorax 2015;70:984-9
 - 6 Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM et al. Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Infect Dis 2005; 41:281-88w.
 - 7 Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff M-C, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabet Med 1997; 14:29-34.

-
- 8 Balasoiu D, Van kessel KC, Van Kats-Renaud HJ, Collet TJ, Hoepelman AI. Granulocyte Function in Women With Diabetes and Asymptomatic Bacteriuria. Diabetes Care 1997; 20:392-395.
 - 9 Austin Community College. Associate Degree Nursing Physiology Review. Updated 2008.
http://www.austincc.edu/apreview/EmphasisItems/Glucose_regulation.html
 - 10 Witters LA. The Blooming of the french lilac. J.Clin. Invest. 2001; 108:1105-1107.
 - 11 UKPDS Group. Effect of Intensive blood-glucose contro, with metformine on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352:854-865.
 - 12 Crespo S. Metformina, a 50 años de su uso: Eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones. Rev Cient Cienc Med 2009;12:23-25
 - 13 Oral Hypoglycemic drugs. Tulane University. Medical Pharmacology. Updated 2017/01/31
http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/oral_hypoglycemic_drugs
 - 14 Siconolfi-Baez L, Banerje MA, Lebovitz HE. Characterization and significance of sulfonylurea receptors. Diabetes Care.1990;13:2-8
 - 15 Rorsman P. The pancreatic β -cell as a fuel sensor: an electrophysiologist's viewpoint. Diabetologia 1997;40:487-95
 - 16 Simonson D, Ferrannini E, Bevilacqua S, Smith D, Barrett E, Carlson R, et al. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. Diabetes 1984;33:838-45.

-
- 17 Best JD, Judzewitsch RG, Pfeifer MA, Beard JC, Halter JB, Porte D Jr. The effect of chronic sulfonylurea therapy on hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982;31:333-8
- 18 De Fronzo R. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303
- 19 Kourlas H, Papadopoulos J. *Clinical Correlations* 2007; October 17 <http://www.clinicalcorrelations.org/?p=500>
- 20 Shimabukuro M, Zhou YT, Lee Y, Unger RH. Troglitazone lowers islet fat and restores beta cell function of Zucker diabetic fatty rats. *J Biol Chem* 1998; 273:3547-50
- 21 Buckingham RE, Al-Barazanji KA, Toseland CD, Slaughter M, Connor SC, West A et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, protects against nephropathy and pancreatic islet abnormalities in Zucker fatty rats. *Diabetes* 1998; 47: 1326-34
- 22 Willson TM, Cobb JE, Cowan DJ, Wiethe RW, Correa ID, Prakash SR et al. The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonism and the antihyperglycemic activity of thiazolidinediones. *J Med Chem* 1996; 39: 665-8
- 23 Yamasaki Y, Kawamori R, Wasada T, Sato A, Omori Y, Eguchi H et al. Pioglitazone (AD-4833) ameliorates insulin resistance in patients with NID-DM. AD-4833 Glucose Clamp Study Group, Japan. *Tohoku J Exp Med* 1997; 183: 173-183
- 24 Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive

pulmonary disease a meta-analysis. Arch Intern Med 2009;169:219-29

25 Palomer X. Tratamiento de enfermedades metabólicas mediante la modulación del PPAR γ . Clin Invest Arterioscl. 2007;19:191-210

26 Nogales P, Arrieta F. Incretinas: nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2. JANO 2010;(1756):62-6

27 Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab. 2006;3(3):153-65.

28 Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes. Part II: Incretin based therapy and beyond. Circulation. 2008;117(4):574-84

29 Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology, 2007;132 : 2131-2157

30 Fadini ED, Rodríguez D. ¿Qué pasa con los nuevos fármacos para la Diabetes Mellitus?. Aten Primaria 2009;41:238-239

31 Ezkurra P, Etxeberria A. ¿que se sabe de los nuevos antidiabéticos en relación a su eficacia y seguridad?. Ponencia Congreso SEFAP 2014

32 Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, Brand CL, Rolin B, MacKay P et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. Diabetes 1998, 47, 345-351

33 Wolfenbuttel BHR, Nijst L, Sels JPJE, Menheere PPCA, Müller PG, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Effects of a new oral hypoglycaemic

agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. Eur J Clin Pharmacol 1993;45:113-16

- 34 Lefebvre PJ, Standl E. New aspects in diabetes. Treatment strategies with alpha-glucosidase inhibitors. Berlin/New York: Walter de Gruyter, 1992, pp. 1-294
- 35 Bischoff H. Pharmacology of alpha-glucosidase-inhibitors. In: Vasselli J, Maggio C, Scriabine A (eds) Drugs in development: alpha-glucosidase inhibition: potential use in diabetes. Branford, CT, USA: Neva Press, 1993, pp. 3-13
- 36 Standl E, Schernthaner G, Rybka J, Hanefeld M, Raptis SA, Naditch LI. Improved glycaemic control with miglitol in inadequately-controlled type 2 diabetics. Diabetes Res Clin Pract 2001; 52: 205-213
- 37 Standl E, Schnell O. Alpha-glucosidase inhibitors 2012 – cardiovascular considerations and trial evaluation. Diab Vasc Dis Res 2012;9:163-169
- 38 Ariz MJ, Elizondo G. Nuevos antidiabéticos. ¿qué lugar deben ocupar en la terapéutica?. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2016; vol 24 nº 4.
- 39 Datos propios del Servicio navarro de Salud-Osasunbidea. Servicio de Gestión de la Prestación farmacéutica. Subdirección de Farmacia
- 40 https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-12_rosiglitazona.pdf
- 41 Sing S, Loke YK, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection: asystematic review and meta-analysis. Thorax 2011;66:383-8

-
- 42 Willemen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Meyboom RH, Egberts TC, Leufkens HG. Use of IDPP-4 and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization vigibase. *Diabetes Care* 2011;34:369-74.
- 43 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, issue 2. Art nº:CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.
- 44 Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-60
- 45 Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia. A population based case control study. *Arch Intern Med* 2007;167:950-5.
- 46 Salvador JC, Moreno D, Sonogo LA, et al. El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación. *Aten Primaria* 2002; 30: 655-661.
- 47 Database for Pharmacoepidemiological Research in Primary Care [BIFAP: Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria]. Spanish Agency of Medicines and Medical Devices [accessed on 13th Dec 2016, <http://www.bifap.org>].
- 48 De Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, Timoner J, Oliva B, Garcia-Rodriguez LA. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(3):691-701 doi: 10.1007/s00228-012-1386-310.1007/s00228-012-1386-3 [published Online First: Epub Date 2012 Sep 6].

-
- 49 Ruigomez A, Brauer R, Rodriguez LA, Huerta C, Requena G, Gil M, et al. Ascertainment of acute liver injury in two European primary care databases. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(10):1227-35. doi: 10.1007/s00228-014-1721-y10.1007/s00228-014-1721-y [published Online First: Epub Date 2014 Jul 29].
- 50 García Rodríguez LA, Ruigómez A. Case validation in research using large databases. *British Journal of General Practice*. 2010 Mar;60:160-1
- 51 Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Case-Control Studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, eds. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:111-27.
- 52 Lamberts H, Wood M. *International Classification of Primary Care (ICPC)*. Oxford: Oxford University Press; 1987.
- 53 Faillie JL, Filion KB, Patenaude V, Ernst P, Azoulay L. Dipeptidyl peptidasa-4 inhibidos and the risk of community-acquired neumonía in patients with tape 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:379-85.
- 54 Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE Nº 298. 14 de diciembre de 1999.
- 55 Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE Nº274. 15 de noviembre de 2002.
- 56 Orden SAS/2039/2009, de 20 de julio. BOE 181 20 de junio de 2009.
<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/infAdministrativa/ayudas/dgFarmaciaICI2011.htm>

-
- 57 Gorricho J, Garjón J, Alonso A, Celaya MC, Saiz LC, Erviti J et al. Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: a nested case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2017; DOI: 10.1111/bcp.13288
- 58 Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Mirete C, Soldán B, padilla S et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2005;11:788-800.
- 59 Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gómez-Bertomeu F. EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respiratory Medicine*. 2009;103:309-16
- 60 Torres A, Peetermanns WE, Viegi, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057-65.
- 61 Drahos J, Vanwormer JJ, Greenlee RT, Landgren O, Koshiol J. Accuracy of ICD-9CM codes in identifying infections of pneumonia and herpes simplex virus in administrative data. *Annals of Epidemiology*. 2013;23:291-3.
- 62 Aronsky D, Haug PJ, Lagor C, Dean NC. Accuracy of administrative data for identifying patients with pneumonia. *American Journal of Medical Quality*. 2005;20:319-28.
- 63 Yu O, Nelson C, Bounds L, Jackson LA. Classification algorithms to improve the accuracy of identifying patients hospitalized with community-acquired pneumonia using administrative data. *Epidemiology and Infection*. 2011;139:1296-306.
- 64 Meropol SB, Metlay JP. Accuracy of pneumonia hospital admissions in a primary care electronic medical record database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21:659-65.

-
- 65 Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, Campbell DA, Nolan TM, Brown GL *et al.* ICD-10 codes are a valid tool for identification of pneumonia in hospitalized patients aged > or = 65 years. *Epidemiology and Infection.* 2008;136:232-40.
- 66 Van de Garde EM, Oosterheert JJ, Bonten M, Kaplan RC, Leufkens HGM. International classification of diseases codes showed modest sensitivity for detecting community-acquired pneumonia. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2007;60:834-8.
- 67 Spears M, McSharry C, Thomson NC. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists as potential anti-inflammatory agents in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(12):1494-504.
- 68 Hall JM, McDonnell DP. The molecular mechanisms underlying the proinflammatory actions of thiazolidinediones in human macrophages. *Mol Endocrinol.* 2007;21(8):1756-68.
- 69 Engel SS, Round E, Golm Gt, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther* 2013;4(1):119-45.
- 70 Wan der Zanden R, de Vries F, Lalmohamed A, Driessen JHM, de Boer A, Rohde G *et al.* Use of dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitors and the risk of Pneumonia: A population-Based Cohort Study. *PLoS One* 2015;10(10):e0139367. doi: 10.1371/journal.pone.0139367.
- 71 Mor A, Petersen I, Sørensen HT, Thomsen RW. Metformin and other glucose-lowering drug initiation and rates of community-based antibiotic use and hospital-treated infections in patients with type 2 diabetes: a Danish nationwide population-based cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e011523. doi:10.1136/bmjopen-2016-011523.
- 72 Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schønheyder HC, Sørensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization

with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 2008;31:1541-5.

73 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 (Suppl 2):S27-72.

74 Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila N. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública de Mexico* 2001; 43:135-150

75 Orozco-Beltrán D, Mata-Cases M, Artola S, Conthe P, Mediavilla J, Miranda C. Abordaje de la adherencia en diabetes mellitus tipo2: situación actual y propuesta de posibles soluciones. *Aten Primaria* 2016;48:406-420

76 Kashuba AD, Ballow CH. Legionella urinary antigen testing: potential impact on diagnosis and antibiotic therapy. *Diagn Microbial Infect Dis* 1996;24:129-39.

ANEXO 1.

PUBLICACIONES

DRUG SAFETY

Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: a nested case–control study

Correspondence Javier Gorricho, Planning, Evaluation and Management Service, General Directorate of Health, Government of Navarre, Calle Irunlarrea 3 (Pabellón Docencia del Hospital de Navarra), 31008 Pamplona, Navarre, Spain. Tel.: +34 84842 8399; Fax: +34 84842 2009; E-mail: javier.gorricho.mendivil@cfnavarra.es

Received 14 December 2016; **Revised** 1 March 2017; **Accepted** 2 March 2017

Javier Gorricho¹, Javier Garjón², Alvaro Alonso³, María Concepción Celaya², Luis Carlos Saiz², Juan Erviti² and Antonio López²

¹Planning, Evaluation and Management Service, General Directorate of Health, Government of Navarre, Calle Irunlarrea 3 (Pabellón Docencia del Hospital de Navarra), 31008 Pamplona, Navarre, Spain, ²Subdirectorato de Pharmacy, Navarre Regional Health Service, Plaza de la Paz s/n, 31002 Pamplona, Navarre, Spain, and ³Rollins School of Public Health, Emory University, 1518 Clifton Road, NE, Atlanta GA 30322, USA

Principal Investigator: Dr. Juan Erviti (Spanish Ministry of Health. EC11-356)

Keywords antidiabetic agents, case–control studies, diabetes mellitus, type 2, incidence, pneumonia

AIMS

To evaluate the association between use of different oral antidiabetic agents (OAD) and the risk of community-acquired pneumonia (CAP) in patients with type-2 diabetes (T2DM).

METHODS

Case–control study nested in a cohort of patients with T2DM and use of OAD between 2002 and 2013, based in a Spanish general practice research database. Cases were people diagnosed with T2DM, aged >18 years and with a validated diagnosis of CAP between 2002 and 2013. Ten controls were matched on age, sex and calendar year. Odds ratio (OR) of CAP was estimated comparing patients treated with: (1) metformin vs. other monotherapies or no antidiabetic treatment; (2) metformin + sulfonylureas vs. other antidiabetic combinations. OR of CAP was also assessed according to antidiabetic treatment duration.

RESULTS

From a cohort of 76 009 T2DM patients, we identified 1803 cases of CAP. No difference in the incidence of CAP was observed when comparing any OAD in monotherapy with metformin. Compared with current use of metformin + sulfonylurea, thiazolidinediones + metformin was associated with an increased risk of CAP (adjusted OR = 2.48, 95% CI 1.40–4.38). The use of any combination with thiazolidinediones was also associated with higher risk of CAP (adjusted OR = 2.00, 95% CI 1.22–3.28). Current use of DPP-4 inhibitors was not associated with an increased risk of CAP.

CONCLUSIONS

No differences in the incidence of CAP were observed between the use of OAD in monotherapy vs. metformin. Thiazolidinedione use in combination was associated with an increase in the risk of CAP when compared to metformin + sulfonylureas. The use of DPP-4 inhibitors was not associated with an increased risk of CAP.

Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor

ANEXO 2.

AUTORIZACIÓN

DEL CEIC

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Olga Díaz de Rada Pardo, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

CERTIFICA:

Que en la sesión celebrada el día 18 de enero de 2012, el Comité evaluó los aspectos éticos del **Proyecto 86/11**, a realizar en el Servicio de Prestaciones y Concursos, presentado por Juan Erviti López, como investigador principal, titulado:

“Efecto de los diferentes tratamientos antidiabéticos orales en la incidencia de neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un estudio de casos y controles anidado a una cohorte”.

Se dictó **informe favorable** para la realización de dicho proyecto al haberse comprobado:

- Los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el paciente.
- La adecuación de los procedimientos establecidos para mantener la confidencialidad.

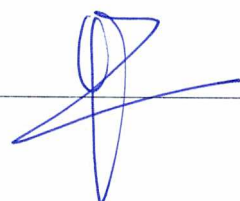
El CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Que a la fecha de aprobación de dicho ensayo, la composición del CEIC era la siguiente:

PRESIDENTE:	D. Javier Gost Garde	M. Preventiva y Salud Pública
VICEPRESIDENTE:	D. Juan Erviti López	Farmacia
SECRETARIA:	D ^a Olga Díaz de Rada Pardo	M. Preventiva y Salud Pública
VOCAL:	D. Víctor Napal Lecumberri	Farmacia
	D ^a Idoia Gaminde Inda	Sociología
	D. Gonzalo Morales Blázquez	Neurofisiología
	D ^a Belén Sádaba Díaz de Rada	Farmacología Clínica
	D ^a Nuria Lainez Milagro	Oncología
	D ^a Nuria García Fernández	Nefrología
	D. Ferran Capdevila Bastons	Farmacia

Y para que así conste, expido el presente certificado en Pamplona, a veintitrés de enero de dos mil doce.

Fdo.:




Gobierno de Navarra
Departamento de Salud

Comité Ético de
Investigación Clínica



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

**D. FERRAN CAPDEVILA BASTONS
CENTRO INVESTIGACION BIOMEDICA
FUNDACION MIGUEL SERVET
C/ IRUNLARREA 3,
31008 PAMPLONA (NAVARRA)**

Fecha: 22 de diciembre de 2011

REFERENCIA: DIABENEUMO

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE
ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado **“EFECTO DE
LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS ORALES EN LA
INCIDENCIA DE NEUMONÍAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2:
UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES ANIDO A UNA COHORTE ”**, con código
FMS-ADO-2011-01.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA
SOCIAL E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 43592 / RG 91223
Fecha: 28/12/2011 12:14:27

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. FERRAN CAPDEVILA BASTONS

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **14 de diciembre de 2011**, por **D. FERRAN CAPDEVILA BASTONS**, para la clasificación del estudio titulado **“EFECTO DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS ORALES EN LA INCIDENCIA DE NEUMONÍAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES ANIDO A UNA COHORTE ”**, con código **FMS-ADO-2011-01**., y cuyo promotor es **FUNDACION MIGUEL SERVET**, se emite resolución.

La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 22 de diciembre de 2011

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano

César Hernández García



¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento; el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

ANEXO 3

FINANCIACIÓN

Web del Ministerio de Salud

Proyectos concedidos en 2011.

<http://www.mspsi.es/ciudadanos/infAdministrativa/pdf/30122011LISTADOPROYECTOSCONCEDIDOS.pdf>

EC11-346	Ensayo clínico, multicéntrico, con asignación aleatoria y doble ciego, para comparar la eficacia clínica y radiológica de 2 dosis de metilprednisolona administradas por vía oral en pacientes en brote de esclerosis múltiple	Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol	99.800,00
EC11-347	Efectividad de la temporización de la administración de Aspirina en pacientes hipertensos en tratamiento con bajas dosis de AAS como Prevención Secundaria - TAHPS	Institut d'Investigació en Atenció Primària IDIAP Jordi Gol	51.987,64
EC11-349	El Rol de la Estatinas en Prevención Primaria de Eventos Cardiovasculares en población con Enfermedad Renal Crónica (ERC). Proyecto ECERC	Institut d'Investigació en Atenció Primària IDIAP Jordi Gol	10.204,00
EC11-356	Efecto de los diferentes tratamientos antidiabéticos orales en la incidencia de neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un estudio de casos y controles anido a una cohorte	Fundación Miguel Servet	19.000,00
EC11-358	Proyecto ECA4A. Evaluación de la eficacia del empleo de infusiones intravenosas de trifosfato de adenosina (ATP) en mejora de la calidad de vida de pacientes afectados de Enfermedad de Alzheimer moderada y grave: Prueba de concepto aleatorizada, estratificada por test farmacogenético, doble-cego y controlada mediante placebo.	Fundació ACE institut catala de neurociències aplicades	526.116,00
EC11-364	Tratamiento de la leucemia mieloide aguda de novo con la combinación de idarubicina en dosis creciente, citarabina y sensibilización ("priming") con G-CSF. Estudio prospectivo en fase I/II de toxicidad y eficacia.	Institut de Recerca de del Hospital Santa Creu i Sant Pau	95.000,00
EC11-375	Sulfato de magnesio en pauta continua versus discontinua en la conducta expectante de la preeclampsia grave: ensayo clínico aleatorizado	Fundación Privada per la recerca i docència sant Joan de Deu	15.300,00
EC11-378	Ensayo clínico aleatorio comparativo del trasplante autólogo de miniinjertos de piel en la cicatrización de úlceras crónicas	Asociación Instituto Biodonostia	79.117,00
EC11-380	Gabapentina en el trastorno de control de impulsos de la enfermedad de Parkinson: estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Asociación Instituto BioDonostia	85.265,00

ANEXO 4.

TABLA DE VARIABLES DEL CASO-CONTROL

Variables para el caso-control

ADO-MAC

General variables:		Definir la información a recoger
1. fecha de nacimiento		Day / Month / Year
2. sexo		Man / Woman
3. tiempo de evolución de la diabetes		From 1st available diabetes diagnosis/ drug (hacia atrás sin límite)
4. tabaquismo (nos lo da BIFAP)		Fumador / Exfumador / Nunca fumador / No información Última antes de index date
5. índice de masa corporal(nos lo da BIFAP)		Kg/m ² y fecha La última de los últimos 5 años previos a la fecha índice
6. HbA1c (no es posible)	<ul style="list-style-type: none"> Primera medida después de la fecha de inicio y fecha Última medida previa a la fecha índice y fecha 	
7. glucemia en ayunas (no es posible)	<ul style="list-style-type: none"> Última medida previa a la fecha índice y fecha 	
8. Abuso de Alcohol(sólo por CIAP)	Yes/No (desde fecha índice sin límite hacia atrás)	
Tratamiento farmacológico (código ATC):		Prescripciones
9. Biguanidas A10BA02 Metformina A10BA03 Buformina	Duración continua previa a la fecha índice; última fecha antes de la fecha índice; individual group and drugs	
10. Sulfonilureas (A10BB); A10BB01 Glibenclamida A10BB02 Clorpropamida A10BB03 Tolbutamida A10BB07 Glipizida A10BB08 Glíquidona A10BB09 Gliclazida A10BB12 Glimepirida A10BB91 Glisentida	Duración continua previa a la fecha índice; última fecha antes de la fecha índice; individual group and drugs	

A10BD07 Metformina + Sitagliptina A10BD08 Metformina + Vildagliptina A10BD10 Metformina + Saxagliptina A10BD11 Metformina + Linagliptina	
16. insulinas y análogos (A10A)	Yes/No en los 90 días previos a fecha índice; individual group _
17. Agonistas receptor GLP-1 (A10BX04 y A10BX07)	Yes/No en los 90 días previos a fecha índice; individual group _
18. inhibidores de la bomba de protones (A02BC)	Yes/No en los 90 días previos a fecha índice; individual group _
19. utilización de antibióticos (J01) en los 90 días previos al caso	Yes/No en los 90 días previos a fecha índice; individual group _
20. inmunosupresores (L04)	Yes/No en los 90 días previos a fecha índice; individual group _
21. tratamiento con corticoides sistémicos (H02)	Yes/No en los 90 días previos a fecha índice; individual group _
22. opioides (N02A)	Yes/No en los 90 días previos a fecha índice; individual group _
23. antiparkinsonianos (N04)	Yes/No en los 90 días previos a fecha índice; individual group _
24. antipsicóticos (N05A)	Yes/No en los 90 días previos a fecha índice; individual group _
25. medicamentos contra la demencia (N06D)	Yes/No en los 90 días previos a fecha índice; individual group _
26. fármacos patología obstructiva respiratoria (R03)	Yes/No en los 90 días previos a fecha índice; individual group _
27. Corticoides inhalados; R03BA R03AK06 Salmeterol asoc. R03AK07 Formoterol asoc	Yes/No en los 90 días previos a fecha índice; individual group _
Patologías concomitantes (CIAP):	
28. neumonías adquiridas en la comunidad previas	yes/no, desde día antes de la fecha de inicio hasta sin límite hacia atrás
29. enfermedad obstructiva crónica [EPOC]	yes/no, desde día antes de la fecha índice hasta sin límite hacia atrás

id	id paciente
SEXO	1-M;0-F
(INPUT)CASO CONTROL	1-caso; 0-control
(INPUT)FECHA_INDICE1	Fecha neumonía
(INPUT)FECHA_INDICE2	Fecha primer ADO
[PATOL]_VAR	1-SI; 9999-NO (De fecha índice hacia atrás sin límite)
[PATOL]_CIAP	CIAP (BIFAP)
[PATOL]_CIAM	Descripción CIAP Médico
[PATOL]_FECHA	Última fecha antes de fecha índice
DIABETES_VAR	1-SI; 9999-NO (De fecha índice hacia atrás sin límite)
DIABETES_FECHA	Primera desde sin límite
[FARM]_VAR	1-SI; 9999-NO (De fecha índice hacia atrás sin límite)
[FARM]_INT	Días desde la última toma teórica
[FARM]_DurC	Duración último periodo de de tratamiento continuo antes de la fecha índice